

ОБЗОРЫ И РЕЦЕНЗИИ

УДК 616.71-007.23-084+611.71.018.4](048.8)

Костная ткань в норме и при остеопорозе: препараты кальция и витамина D (обзор литературы)

Н. В. Дедух¹, Е. А. Побел²

¹ ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

² ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования». Украина

Ключевые слова: кость, витамин D, кальций

Остеопороз — системное мультифакториальное метаболическое заболевание, осложнение которого (остеопоротические переломы) всеобщая и серьезная проблема здоровья в пожилом и старческом возрасте.

Факторы риска остеопороза многообразны, среди них выделяют немодифицированные: генетические, низкую минеральную плотность костной ткани, возраст (старше 65 лет), пол (более подвержены женщины), гормональный баланс (прием глюкокортикоидов и др.), раннюю менопаузу у женщин, гипогонадизм у мужчин, ранее перенесенный перелом(ы), семейный анамнез остеопороза и переломов (особое внимание уделяют переломам проксимального отдела бедра), низкую массу тела.

К модифицируемым факторам риска остеопороза относят низкую физическую активность, низкий индекс массы тела, недостаточное потребление кальция и витамина D, дефицит витамина D, соматическую патологию, когнитивные нарушения и склонность к падениям, а также вредные привычки (табакокурение, избыточное потребление алкоголя), влияние неблагоприятных факторов окружающей среды и др.

Несмотря на такую многофакторность, основным механизмом, приводящим к развитию остеопороза, является нарушение ремоделирования кости, заключающееся в дисбалансе процессов костной резорбции и костеобразования, в сторону повышения резорбции. Преобладание резорбции в компактной кости сопровождается образованием трещин и щелей, формированием обширных резорбционных полостей, приводящих к снижению ее прочностных качеств. В губчатой кости уменьшается масса костных трабекул за счет их истончения, нарушается трабекулярная сеть и ее остеоинтеграция с компактной костью. Негативное изменение гисто-

архитектоники кости сопровождается качественными нарушениями в клетках и матриксе.

Ремоделирование костной ткани. Ремоделирование играет ключевую роль в гомеостазе кости и метаболических процессах организма. Это постоянный физиологический процесс, основная функция которого — обновление костных структур, адаптация к действию механических напряжений, а также поддержание минерального обмена кальция и фосфора. Сегодня выявлен сложный механизм ремоделирования с участием остеобластов — клеток, способствующих костеобразованию, и остеокластов — клеток внескелетного происхождения, резорбирующих костную ткань. Стромальные клетки, преостеобласты, остеобласты экспрессируют рецепторы RANKL, относящиеся к семейству фактора некроза опухоли, которые активируют рецепторы RANK, расположенные на остеокластах [1]. Модуляция рецепторов способствует дифференцировке преостеокластов в остеокласты, а также повышению функциональной активности этих клеток. В системе RANKL – RANK большая роль отводится остеопротегерину, который конкурентно связывает рецепторы RANKL, что снижает формирование и активность остеокластов и, соответственно, темпы резорбции кости [2]. На стимуляцию резорбции влияют и другие факторы, контролирующие ремоделирование кости. Это рецепторы CD200, играющие ключевую роль в формировании остеокластов. Процесс ремоделирования контролируется гормонами, целым рядом локальных биологически активных веществ, представленных полипептидными факторами роста и цитокинами.

Уровень ремоделирования ежегодно охватывает от 2 до 10 % костной массы. В целом, формирование лакуны резорбции в компактной кости размером

около 100 мкм происходит в течение 30 дней, а в губчатой кости этот процесс занимает 40–50 дней. Замещение резорбируемых участков костной тканью проходит в среднем около 90 дней, а полный цикл ремоделирования завершается в течение 120–140 дней.

Миллионы резорбирующихся локусов обеспечивают кальциевый гомеостаз, направленный на поддержание постоянства внутренней среды организма. Для новообразования костной ткани в участках резорбции и минерализации необходимо достаточное поступление кальция в кость. Костная ткань — это депо кальция, но в то же время кальций определяет прочность костей, выполняя структурную функцию.

Костная ткань — динамическая система, которая на этапах развития и зрелости характеризуется определенным соотношением компонентов и их обновлением. В детском и подростковом возрасте процессы костеобразования преобладают над процессами резорбции. Пиковая костная масса — наивысший показатель — достигается примерно к 25–30 годам. Роль этого периода в формировании костной массы трудно переоценить. От получения кальция в детстве зависит прогноз развития остеопороза у взрослого человека. За время полового созревания в норме накапливается до 40–60 % пиковой костной массы, к окончанию пубертата уровень минералов в скелете может достигать 80–89 % костной массы взрослого человека [3]. В связи с тем, что максимальное формирование массы кости и накопление минералов происходит в этот возрастной период, профилактикой остеопении и остеопороза является прежде всего контроль потребления кальция. По статистике лишь 1 девочка из 10 и 1 мальчик из 4 (в возрасте 11–15 лет) потребляют нормальное количество кальция [4]. С точки зрения кальциевого метаболизма и формирования костной ткани этот период ответственный, т. к. недостаток кальция в период роста организма приводит к снижению пика костной массы, что может стать причиной развития остеопороза и повышения риска переломов.

Если после 35–40 лет физиологическая потеря костной массы низкая и составляет в среднем 0,3–0,5 % в год, то после наступления менопаузы у женщин этот процесс ускоряется и составляет до 2–3 % и более в течение года. Общая потеря костной массы у женщин в течение жизни может достигать 45 % в позвоночнике и 55 % в проксимальном отделе бедра. У мужчин потеря костной массы значительно ниже — 0,04–0,90, хотя остеопороз является проблемой и для мужчин.

С возрастом у человека изменяются следующие параметры ремоделирования кости: удлиняется время, требуемое на завершение образования одной ре-

моделирующей единицы, уменьшается количество остеобластов, что приводит к снижению интенсивности этого процесса в физиологических условиях.

Недостаточное поступление кальция в организм приводит к активизации процесса резорбции костной ткани, что сопровождается повышением уровня паратгормона, снижением костной массы, качества кости и является фактором риска развития остеопении, остеопороза, снижения качества жизни и предиктором переломов, приводящих к инвалидности и смерти.

Кальций и витамин D в профилактике и лечении остеопороза. Кальций — наиболее изучаемый минерал при оценке здоровья человека. Значение кальция в поддержании гомеостаза организма существенно. За период 1994–2004 гг. в Medline было размещено 62 852 статьи, посвященные кальцию, одному из важнейших макроэлементов организма человека [5]. Основной запас кальция находится в костях (99 %, около 1 кг) и только 1 % содержится в крови, межклеточной жидкости и мягких тканях. Физиологической активностью обладает именно этот 1 % — ионизированная форма кальция. Кальций жизненно необходим. Концентрация его в крови — это жестко детерминированная константа. Кальциевый гомеостаз поддерживается тремя основными гормонами — паратгормоном, кальцитонином и активным метаболитом витамина D — кальцитриолом. Кальцитриол стимулирует биосинтез белков, повышающих абсорбцию кальция в кишечнике, а также оказывает анаболическое воздействие на метаболизм и минерализацию костной ткани. Понижение уровня кальция в крови приводит к активизации биосинтеза паратиреоидного гормона, что сопровождается его воздействием на «органы-мишени». Негативное влияние на костную ткань проявляется повышением остеолизиса и остеокластической резорбции, снижением остеобластической активности. Под действием паратгормона повышается абсорбция кальция в кишечнике и почечная канальцевая реабсорбция кальция, что приводит к поступлению кальция в кровь. Повышение уровня кальция в крови способствует выделению клетками щитовидной железы кальцитонина, снижающего активность остеокластов, что поддерживает кальциевый гомеостаз и предотвращает дальнейшую резорбцию костной ткани.

Кальций участвует в регуляции целого ряда физиологических процессов: биосинтезе белков, свертывании крови [5]. О его значении для функционирования систем организма свидетельствует наличие специальных Ca^{2+} -селективных каналов в мембранах клеток. В клетках кальций выступает

как внутриклеточный вторичный посредник. От ионов кальция зависит функционирование многочисленных ферментов, энергетический потенциал клеток, проницаемость биологических мембран, клеточная трансдукция. Кальций участвует в образовании и секреции инсулиноподобного фактора роста 1, стимулирующего костеобразование, регулирует секрецию ряда гормонов, обеспечивает процессы возбуждения и сокращения мышц, нейромышечную проводимость и целый ряд других жизненно необходимых функций [6]. С кальцием, поступающим в организм, тесно связаны механические свойства кости и ее метаболизм. Дефицит кальция оказывается критическим для физиологических процессов, происходящих на уровне организма и клеток.

Нарушение внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} приводит к патологии структур и заболеваниям [7]. Установлена роль кальция в регуляции гибели клеток и описан кальций — регулируемый апоптоз, развивающийся в условиях низкого потребления кальция [8]. В связи с важной физиологической ролью ионизированного кальция в крови поддерживается его постоянная концентрация.

В условиях дефицита кальция в организме и снижения ионов кальция в крови усиливается процесс резорбции костной ткани. Причинами дефицита кальция может быть прием недостаточного количества пищи, содержащей кальций и витамин D, нарушения в области пищеварительного тракта, низкий уровень кальцитриола и др.

Потребность организма в солях кальция у здорового взрослого человека составляет около 1 000 мг в сутки и возрастает в периоды беременности и лактации, а также у детей при достижении пика костной массы. Накопление кальция в кости в препубертатном периоде составляет около 140–165 мг в день, а у подростков возрастает до 400–500 мг [3].

Во многих странах мира потребление кальция с пищей недостаточное. Так, в США зафиксировано снижение потребления с 840 мг в 1977 г. до 634 мг в 1992 г., и эта тенденция сохраняется. Среднее содержание кальция в пище у девушек-подростков составляет 602 мг в день, и только около 2–10 % девушек получают достаточное суточное количество кальция. Доказано, что при ежедневном потреблении с пищей менее 370 мг кальция отмечается задержка роста и снижение массы тела, а уменьшение суточной дозы до 229 мг сопровождается снижением минеральной плотности костной ткани [3]. По данным авторов, в России дети недополучают с пищей 50 % кальция, что приводит к нарушению формирования пика костной массы.

Анализ содержания кальция в фактическом питании детей Республики Беларусь также свидетельствует о выраженном пищевом дефиците у обследованных детей, независимо от пола и региона проживания. Поступление кальция с продуктами питания составило 470 мг/сутки, что более чем в два раза ниже нормы [9].

При оценке минеральной плотности костной ткани выявлена корреляционная зависимость между показателями достаточного потребления кальция и накоплением минералов в скелете ($r = 0,638$, $p = 0,014$) у подростков в возрасте 10 и 14 лет [10]. Адекватное потребление кальция в детском и подростковом возрасте является важным фактором достижения оптимальной массы костной ткани, а ее сниженные показатели — предиктор остеопении и остеопороза в будущем.

В старших возрастных группах препараты кальция необходимы для профилактики остеопороза или как составная часть комплексной медикаментозной терапии.

На основе проведенного В. В. Поворознюком и Н. В. Григорьевой исследования, в котором изучено потребление кальция женщинами в постменопаузальном периоде, получены данные, что фактический рацион питания украинских женщин характеризуется значительным дефицитом основных макро- и микронутриентов, в том числе и кальция [11]. Согласно результатам исследования, только 3,2 % женщин в постменопаузальном периоде потребляют адекватное количество кальция — более 1 000 мг в сутки, а у 46,5 % он был ниже и составлял 400 мг в сутки. Авторы делают вывод, что нехватка кальция в рационе женщин украинской популяции находится на критическом уровне.

Проведенный нами опрос пациентов, проходящих обследование на костном денситометре, свидетельствует также о недостаточном потреблении кальция в различных возрастных группах. Согласно полученным данным, средние нормы потребления кальция составляют $(398,6 \pm 72,9)$ мг/сутки.

Однако показатели, относящиеся к потреблению кальция в диете и потере костной массы у женщин в постменопаузальном периоде, неоднозначны. Был проведен анализ 43 исследований, опубликованных с 1988 по 1993 гг., в которых прослежена взаимосвязь потребления кальция с формированием костной массы, развитием остеопороза и хрупкостью костей [12]. Из 43 исследований в 26 доказано, что низкое потребление кальция тесно связано со снижением костной массы, развитием остеопороза и остеопоротическим переломом, а в 16 исследованиях этот факт не нашел подтверждения, что может быть

связано с недоучетом других факторов риска, влияющих на формирование минеральной плотности костной ткани. В других плацебо-контролируемых исследованиях установлено, что прием препаратов кальция (1 000 мг и более) может замедлить потерю костной массы у женщин, которые получили их более 5 лет после менопаузы [12, 13]. Наибольшая эффективность дополнительного приема кальция выявлена у тех женщин, у которых его ежедневное потребление с пищей было низким. У таких пациентов в условиях лечения препаратами кальция не выявлено клинических признаков остеопороза [14].

Лечение больных с остеопорозом и его осложнениями — процесс продолжительный, не всегда эффективный, влечет значительные материальные затраты. Вместе с тем остеопороз и его осложнения можно предупредить. В связи с этим профилактика, своевременная диагностика, лечение остеопороза и его осложнений — важная медицинская и общегосударственная проблема. Терапевтические программы лечения остеопороза направлены на снижение резорбции костной ткани, повышение костеобразования, улучшение качества кости и в конечном итоге уменьшение риска переломов.

Среди профилактических мероприятий по предотвращению остеопении и остеопороза одно из первых мест занимает восполнение дефицита кальция для полноценного формирования пика костной ткани и предупреждения развития остеопении и остеопороза. Кроме того, сегодня практически все программы лечения остеопороза, в том числе проводимые клинические трайлы по изучению остеотропных препаратов, включают препараты кальция и витамина D₃ [15–18]. Во всех странах имеет место недостаточное потребление витамина D. Низкий уровень витамина D₃ тесно связан с постменопаузальным остеопорозом [19]. Дефицит витамина приводит к повышению уровня паратгормона, костного ремоделирования с увеличением таких маркеров метаболизма, как остеокальцин и С-телопептид коллагена I типа, что сопровождается снижением минеральной плотности. Дефицит витамина D характерен и для Украины [20].

Доказано, что монотерапия солями кальция характеризуется более слабой абсорбцией и имеет низкую клиническую эффективность в профилактике и комплексной терапии остеопороза. Для потенцирования клинического эффекта и улучшения всасывания кальция целесообразным является сочетание кальция с витамином D, поэтому в протоколах лечения остеопороза рекомендуется их комбинация [21, 22]. Таким образом, при назначении препаратов кальция необходимо выбирать ком-

бинированные, содержащие кальций и витамин D₃.

Практически все данные об эффективности базисных препаратов для лечения остеопороза — бисфосфонатов, стронция ранелата, паратиреоидного гормона, селективных модуляторов эстрогенных рецепторов, препаратов биологической терапии и др. — были получены при их применении на фоне комбинированной терапии кальцием и витамином D. В настоящее время с целью профилактики остеопороза и в составе схем лечения этой патологии обычно назначают препараты кальция (в дозе 1 000–1 200 мг) и витамина D₃ (в дозе 400–800 мг).

Предпочтительно использовать препараты, в которые включен элементарный кальций. Наибольшее количество элементарного кальция содержит карбонат кальция (40 %), затем цитрат кальция (21 %), глицерофосфат кальция (19 %), лактат кальция (13 %) и глюконат кальция (9 %). Кроме того, эффективность кальция существенно повышается, если в лекарственной форме присутствует витамин D, оказывающий многоплановое влияние на организм и улучшающий процесс всасывания кальция в кишечнике. Абсорбция кальция повышается, если препарат принимать во время еды, особенно в условиях сниженной секреторной активности желез.

Особо подчеркивается роль назначения именно комбинированного препарата кальция и витамина D₃ для профилактики и лечения остеопороза [23–25]. В связи с этим важное место в профилактике и лечении остеопороза занимают препараты, которые оптимально сочетают кальций и витамин D₃, например «Кальций-Д3 Никомед».

В состав препарата входит 500 мг элементарного кальция и 200 МЕ витамина D («Кальций-Д3 Никомед») или 500 мг элементарного кальция и 400 МЕ витамина D₃ («Кальций-Д3 Никомед Форте»). Таблетка рассасывается в ротовой полости. Курс лечения: по одной таблетке два раза в день. После 6 мес. применения препарата снижается уровень паратгормона (в сравнении с другими солями кальция) и щелочной фосфатазы, увеличивается уровень 25(OH)D₃, что в целом способствует повышению минеральной плотности костной ткани и снижению риска переломов.

Проведен метаанализ 9 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие 53 260 человек с различными схемами лечения: монотерапия витамином D₃ и комбинированное применение кальция и витамина D₃ [26]. Выявлено, что при лечении пациентов препаратами кальция и витамина D₃ риск перелома шейки бедра был снижен на 25 %, а всех периферических переломов на 12 %. В этом же исследовании было показано,

что для предотвращения одного перелома шейки бедра необходимо назначить кальций и витамин D 45 больным, а для предотвращения какого-либо периферического перелома всего 27 пациентам.

Изучение риска перелома при терапии препаратом кальция и витамином D₃ было проведено при анализе данных 68 517 пациентов в исследовании DIPART [27]. Доказано, что сочетание витамина D с кальцием приводит к редукции переломов. В метаанализе, проведенном на основе 26 рандомизированных исследований по применению кальция и витамина D₃, также доказана эффективность их сочетания профилактики остеопоротических переломов [25].

В ИППС им. проф. М. И. Ситенко препарат «Кальций-Д3 Никомед» назначали для лечения пациентов с остеопенией (I–II степень) и остеопорозом в комплексной терапии с антиресорбентами [28], а также больным с нарушением репаративного остеогенеза при диафизарных переломах длинных костей [29]. Показана высокая эффективность и безопасность препарата.

Безусловно, лечение остеопороза должно быть направлено не только на повышение качества костной ткани, но и на другие патогенетические звенья заболевания.

Препараты кальция и витамина D. Снижение смертности. Имеются исследования, в которых показано, что назначение кальция с витамином D₃ приводит к снижению смертности больных. Один из последних метаанализов был опубликован в 2012 г. на основе 24 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 70 528 пациентов, из которых 86,8 % составляли женщины (средний возраст 70 лет) [30]. Из них 27 345 человек получали кальций и витамин D₃, другая группа получала только витамин D₃, 35 412 пациентов получали плацебо. Снижение смертности на 7 % было зафиксировано в группе пациентов, получавших кальций и витамин D₃.

Наиболее тяжелым осложнением остеопороза являются остеопоротические переломы проксимального отдела бедренной кости. В первый год после перелома умирают 30 % мужчин и 20 % женщин, при этом смертность пациентов с переломом шейки бедренной кости в 5–8 раз выше по сравнению с контрольной группой [31]. Было исследовано влияние комплексного препарата, содержащего кальций и витамин D₃, в группе из 23 615 пациентов, проживающих в Финляндии [32]. У мужчин лечение препаратом кальция + витамин D или только витамином D было связано с низким уровнем смертности (относительный риск 0,74; 95 %

доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,97). Применение антиостеопоротических препаратов приводило к снижению смертности по данным оценки относительного риска (ОР) — 0,79; 95 % и ДИ — 0,67–0,93. Если с антиостеопоротическими препаратами был назначен кальций + витамин D или только витамин D, то отмечали снижение смертности у мужчин (ОР — 0,72; 95 %, ДИ — 0,50–1,03) и женщин (0,62; 95 %, ДИ — 0,50–0,76).

При оценке риска кардиальных или цереброваскулярных осложнений у здоровых женщин в постменопаузе, получавших терапию препаратами кальция и витамина D доказана их безопасность [33]. В исследовании, в котором принимали участие 36 282 пациентов, показано, что потребление 1 000 мг кальция в сутки не значимо не влияет на сердечно-сосудистую систему — риск основных кардиоваскулярных катастроф и смерти был ниже по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [34].

Сравнительный анализ летальности после приема кальция и поливитаминов на основе мультивариантной скорректированной регрессионной модели относительных рисков показал, что прием витаминов и микроэлементов связан с повышением риска летальности по сравнению с пациентами, которые их не принимали: B6 (ОР — 1,10; ДИ — 1,01–1,21; 4,1 %), фолиевая кислота (ОР — 1,15; ДИ — 1,00–1,32; 5,9 %), железо (ОР — 1,10; ДИ — 1,03–1,17; 3,9 %), магний (ОР — 1,08; ДИ — 1,01–1,15; 3,6 %), цинк (ОР — 1,08; ДИ — 1,01–1,15; 3,0 %), медь (ОР — 1,45; ДИ — 1,20–1,75; 18,0 %) [35]. В целом, применение поливитаминов (ОР — 1,06, 95 %; ДИ — 1,02–1,10) способствовало абсолютному увеличению риска летальности (2,4 %), в то время как применение кальция было обратно пропорционально (ОР — 0,91, 95 %; ДИ — 0,88–0,94; абсолютное снижение риска летальности, 3,8 %).

Кальций и мочекаменная болезнь. Проведенные клинические исследования не выявили связи между приемом препаратов кальция и риском камнеобразования, т. к. доказано, что кальций связывает оксалаты и фосфаты в кишечнике, препятствуя их абсорбции и предотвращает их избыточную экскрецию с мочой, способствующую образованию конкрементов [36, 37]. В результате проспективного исследования (более 45 000 пациентов) было показано, что высокое содержание кальция в диете снижает риск образования камней в почках, в то время как лица, потребляющие менее 850 мг кальция в день, достоверно чаще страдают мочекаменной болезнью. По данным другого проспективного исследования, включавшего 45 тыс. мужчин, среди лиц, потребляв-

ших в среднем 1 326 мг кальция в день, отмечено снижение риска развития камней в почках (ОР — 0,56, 95 %; ДИ — 0,43; 0,73, $p < 0,001$) по сравнению с группой людей с потреблением кальция 516 мг в день [36]. В случае, когда люди получали 683 мг кальция в день, установлено, что низкое потребление кальция у женщин в постменопаузе является фактором риска образования камней в почках [37]. Данные исследований свидетельствуют о том, что потребление менее 1 000 мг кальция в сутки является весомым фактором развития мочекаменной болезни.

В отношении высоких доз кальция доказано, что даже при потреблении его 2 500 мг в сутки не зафиксировано развития гиперкальцемии и камнеобразования [38], в то время как низкое потребление (менее 700 мг в сутки) кальция с пищей является фактором риска формирования камней в почках [39].

Таким образом, остеопороз — мультифакторальное заболевание, основным патогенетическим звеном которого является нарушение ремоделирования костной ткани. Интегральным компонентом стратегии профилактики и лечения остеопороза в сочетании с антирезорбционной и анаболической терапией должны быть препараты кальция и витамина D.

Список литературы

1. Raska O. Bone metabolism: a note on the significance of mouse models / O. Raska, K. Bernaskova, J. R. Raska // *Physio. Res.* — 2009. — Vol. 58. — P. 459–471.
2. Regulation of osteoclast function / T. Suda, I. Nakamura, E. Jimi, N. Takahashi // *J. Bone Miner. Res.* — 1997. — Vol. 12, № 6. — P. 869–879.
3. Кузнецова И. В. Профилактика остеопении препаратом Кальций-Д3 Никомед у подростков с нарушениями менструальной функции / И. В. Кузнецова // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2010. — № 2. — С. 66–71.
4. Громова О. А. Роль кальция и витамина D для профилактики остеопороза в зеркале доказательной медицины (лекция для практических врачей) / О. А. Громова, Е. М. Гупало // *Гинекология.* — 2008. — Т. 10, № 5. — С. 61–70.
5. Weaver C. Calcium in human health / C. Weaver, R. P. Heaney. — Humana Press Inc., 2006. — 451 p.
6. Putney J. W. Jr. Capacitative calcium entry in the nervous system / J. W. Jr. Putney // *Cell Calcium.* — 2003. — Vol. 34, № 4–5. — P. 339–344.
7. Abnormal intracellular Ca^{2+} homeostasis and disease / L. Missiaen, W. Robberecht, L. van den Bosch et al. // *Cell Calcium.* — 2000. — Vol. 28, № 1. — P. 1–21.
8. Orrenius S. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link / S. Orrenius, B. Zhivotovsky, P. Nicotera // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2003. — Vol. 4, № 7. — P. 552–565.
9. Руденко Е. В. Региональные особенности накопления костной массы у детей Беларуси: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук по спец. 14.00.39 — ревматология / Е. В. Руденко. — Минск: БМАПО, 2009. — 22 с.
10. Baushey C. I. Validation of a semiquantitative food frequency questionnaire for assessing calcium intake of youth in United States method on dietary assessment / C. I. Baushey, I. M. Liesman, B. R. Martin // *Fifth Int. Confer. Method.* — 2003. — Thailand, Chiang Rai.
11. Povozniuk V. V. On the role of nutrition in the development of knee osteoarthritis / V. V. Povozniuk, N. V. Grigorieva // *Gerontologija.* — 2007. — Vol. 8, № 1. — P. 26–30.
12. Heaney R. P. Thinking straight about calcium / R. P. Heaney // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 503–505.
13. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women / I. R. Reid, R. W. Ames, M. C. Evans et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 460–464.
14. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women / R. R. Recker, S. Hinders, K. M. Davies et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1961–1966.
15. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк. — М.: Гэотар-медиа, 2005. — 176 с.
16. Снижение минерализации костной ткани: факторы риска, диагностика, профилактика / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева, И. В. Круглова, О. Богатырева // *Проблемы подросткового возраста (избранные главы)* / Под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягина. — М.: РАМН: Союз педиатров России: Центр информации и обучения, 2003. — С. 290–323.
17. Orwoll E. Efficacy and safety of once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70 mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study / E. Orwoll, P. D. Miller, J. D. Adachi // *J. Bone Miner. Res.* — 2010. — Vol. 25. — P. 2239–2250.
18. Black D. M. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) / D. M. Black, I. Reid, J. A. Cauley // *Endocrine Abstracts.* — 2011. — Vol. 25. — P. 18.
19. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective / N. O. Kuchuk, N. M. van Schoor, S. M. Pluijm et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2009. — Vol. 24. — P. 693–701.
20. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів України / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька, В. Я. Муц, О. А. Вдовіна // *Боль. Суставы. Позвоночник.* — 2011. — № 4. — С. 5–14.
21. Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density / S. Bonnick, S. Broy, F. Kaiser et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2007. — Vol. 23, № 6. — P. 1341–1349.
22. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis / R. Rizzoli, S. Boonen, M. L. Brandi et al. // *Bone.* — 2008. — Vol. 42. — P. 246–249.
23. Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу / Л. И. Беневоленская. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 263 с.
24. Лесняк О. М. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленская. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 272 с.
25. 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 / B. M. P. Tang, G. D. Eslick, C. Nowson et al. // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 657–666.
26. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials / S. Boonen, P. Lips, R. Bouillon et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 4. — P. 1415–1423.
27. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe / The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group // *BMJ.* — 2010. — Vol. 340. — B5463.

28. Корж М. О. Діагностика та лікування остеопорозу та остеопоротичних переломів: методичні рекомендації / М. О. Корж, Л. Д. Горидова, Н. В. Дедух. — Х.: К.: Крокус, 2005. — 20 с.
29. Чинники ризику, діагностика та лікування порушень репаративного остеогенезу при діафізарних переломах довгих кісток: методичні рекомендації / М. О. Корж, Л. Д. Горидова, К. К. Романенко, Н. В. Дедух. — К.: Крокус, 2005. — 22 с.
30. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin d trials / L. Rejnmark, A. Avenell, T. Masud et al. // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2012. — P. 1–12.
31. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men / P. Haentjens, J. Magaziner, C. S. Colón-Emeric et al. // Ann. Intern. Med. — 2010. — Vol. 152, № 6. — P. 380–390.
32. Post-hip fracture use of prescribed calcium plus vitamin D or vitamin D supplements and anti-osteoporotic drugs are associated with lower mortality. A nationwide study in Finland / I. Nurmi-Luthje // J. Bone Mineral Research. — 2011. — Vol. 26, № 8. — P. 1845–1853.
33. Hsia J. Women's health initiative investigators Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events / J. Hsia, G. Heiss, H. Ren et al. // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 846–854.
34. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis / M. J. Bolland, A. Grey, A. Avenell et al. // BMJ. — 2011. — Vol. 342. — P. 2040.
35. Dietary supplements and mortality rate in older women the iowa women's health study / J. Mursu, K. Robien, L. J. Harnack et al. // Arch. Intern. Med. — 2011. — Vol. 171, № 18. — P. 1625–1633.
36. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and risk symptomatic kidney stones / G. C. Curban, W. C. Willett, E. B. Rimm et al. // New Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 833–838.
37. Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States / W. D. Hall, M. Pettinger, A. Oberman et al. // Am. J. Med. Sci. — 2001. — Vol. 322, № 1. — P. 12–18.
38. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland / J. J. McGrath, M. G. Kimlin, S. Saha et al. // Med. J. Aust. — 2001. — Vol. 174. — P. 150–151.
39. De Luca H. F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D / H. F. De Luca // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 80. — SS1689–SS1696.

Стаття поступила в редакцію 04.03.2013