

Роль кальция и витамина D₃ в восстановлении целостности костей после переломов

С.Н. Лунева, Е.Л. Матвеева, А.Г. Гасанова, С.П. Бойчук, Н.В. Сазонова

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган



Обзор



Review

Цель обзора: систематизация данных литературы о роли кальция и витамина D в восстановлении целостности костей после переломов.

Основные положения. Дефицит кальция и витамина D — основной фактор риска развития остеопороза. Кальций требуется для минерализации костной мозоли после перелома, поэтому при остеопорозе часто наблюдается скомпрометированный процесс восстановления кости. Согласно клиническим данным, перелом, особенно остеопоротический, может вызвать посттравматическую потерю костной ткани, повышающую риск вторичных переломов. Однако исследования роли кальция и витамина D в восстановлении костей и посттравматическом обмене после перелома ограничены.

Заключение. Достаточное количество кальция и витамина D важно в рационе пациентов с переломами. При переломах у пожилых пациентов, как правило, имеющих дефицит обоих нутриентов, в качестве основной терапии может рассматриваться введение кальция и витамина D в виде добавок или комбинированных лекарственных средств.

Ключевые слова: кальций, витамин D, остеопороз, восстановление костей после переломов.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Лунева С.Н., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Бойчук С.П., Сазонова Н.В. Роль кальция и витамина D₃ в восстановлении целостности костей после переломов // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60

The Role of Calcium and Vitamin D₃ in the Repair of Fractured Bones

S.N. Luneva, E.L. Matveeva, A.G. Gasanova, S.P. Boichuk, N.V. Sazonova

Academician G.A. Ilizarov Russian Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics, Russian Ministry of Health, 6 Marii Ulyanovoy St., Kurgan, Russian Federation 640014

Objective of the Review: To provide a systematic overview of the literature on the role of calcium and vitamin D in the repair of fractured bones.

Key Points: Calcium and vitamin D deficiencies are the key risk factors for osteoporosis. Because calcium is essential for fracture callus mineralization, bone repair is often compromised in patients with osteoporosis. Clinical data suggest that fractures, especially osteoporotic fractures, may cause post-traumatic loss of bone tissue, resulting in increased risk of secondary fractures. There are only limited studies, however, of the role of calcium and vitamin D in bone repair and post-traumatic metabolism in fractured bones.

Conclusion: Consumption of adequate amounts of calcium and vitamin D is important for patients with fractures. Calcium and vitamin D supplements or combination preparations may be considered the main treatment for fractures in older patients, who are usually deficient in both nutrients.

Keywords: calcium, vitamin D, osteoporosis, repair of fractured bone.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Luneva S.N., Matveeva E.L., Gasanova A.G., Boichuk S.P., Sazonova N.V. The Role of Calcium and Vitamin D₃ in the Repair of Fractured Bones. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 55-60. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60

Остеопороз, характеризующийся прогрессирующим снижением костной массы и разрушением микроархитектуры кости, в результате чего повышается риск остеопоротических переломов, во всем мире считается наиболее распространенным возрастным заболеванием скелета. Факторы риска развития остеопороза многочисленны и включают в себя снижение уровня эстрогена во время менопаузы, малую подвижность, старческий возраст и особенности рациона [1].

Кальций — основной минерал костей, который не только обеспечивает механическую прочность скелета, но и служит резервуаром для поддержания уровня кальция в плазме крови в физиологическом диапазоне. Витамин D является ключевым регулятором гомеостаза кальция, регулируя всасывание кальция в кишечнике, реабсорбцию его в почках и ремоделирование костей [2, 3]. И дефицит кальция, и дефицит витамина D способствуют потере костной ткани из-за повышенной резорбции кости с целью поддержания

Бойчук Сергей Петрович — к. м. н., врач высшей категории, заведующий отделением № 1 ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6. E-mail: office@rncvto.ru

Гасанова Анна Георгиевна — младший научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4629-2875. E-mail: gasanova.08@mail.ru

Лунева Светлана Николаевна — д. б. н., профессор, заведующая лабораторией биохимии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9572-2655. E-mail: luneva_s@mail.ru

Матвеева Елена Леонидовна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8195-5618. E-mail: matveevan@mail.ru

Сазонова Наталья Владимировна — д. м. н., врач — травматолог-ортопед, заведующая консультативно-диагностическим отделением ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России. 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 6816-2289. E-mail: nv.sazonova@yandex.ru

необходимой концентрации кальция в плазме крови [4, 5]. Недостаток витамина D признан глобальной проблемой здравоохранения, причем ожидается дальнейшее усугубление этой проблемы из-за демографических процессов на планете, отражающих общее старение населения, в первую очередь в экономически развитых странах [6].

Ввиду важности роли кальция и витамина D в обеспечении здоровья костей профилактика остеопороза включает добавку этих элементов в рацион лиц с высоким риском развития заболевания (в том числе женщин в постменопаузе), когда с пищей поступает недостаточно кальция и витамина D [7]. Тем не менее специалисты стационаров редко сталкиваются с лечением остеопороза, потому что его можно назвать «тихим» заболеванием: больные остеопорозом нередко не испытывают никаких неудобств до первого остеопоротического перелома, причем лишь 10–20% пациентов получают адекватное лечение даже после травмы [8, 9].

И кальций, и витамин D играют ключевую роль в минерализации костной мозоли, формирование которой — неотъемлемая часть процесса консолидации кости [10, 11]. Вполне вероятно, что недостаток обоих элементов способствует повторным переломам — осложнению, которое часто наблюдается у пациенток с остеопорозом в постменопаузе [12]. Однако изучению роли кальция и витамина D в заживлении переломов посвящено небольшое число экспериментальных работ и еще меньшее количество клинических исследований.

Постепенно накапливается доказательная база под утверждением, что любой перелом сопровождается системной потерей костной массы на 2–15% по сравнению со значениями непосредственно после перелома или у сопоставимых по возрасту лиц без переломов [13, 14]. Этим феноменом также можно объяснить клинически наблюдаемый повышенный риск вторичных переломов в месте формирования костной мозоли [15, 16]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что дефицит кальция и витамина D может усугубить посттравматическую потерю костной массы [17, 18]. Все эти результаты подразумевают клинически обоснованную терапевтическую потребность в добавочном кальции и витамине D после перелома, особенно на фоне остеопороза.

Цель обзора: систематизация данных литературы о роли кальция и витамина D в восстановлении целостности костей после переломов.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ

Переломы, вызванные остеопорозом, встречаются у каждой третьей женщины и у каждого пятого мужчины старше 50 лет. В мире около 9 миллионов человек с остеопорозом ежегодно страдают от переломов [19]. Вследствие продолжающегося старения населения частота переломов в дальнейшем будет только увеличиваться.

Переломы костей обычно заживают без осложнений и образования рубцов. Однако в определенных условиях, среди которых старческий возраст, ухудшение состояния здоровья, сопутствующие заболевания и серьезные травмы, процесс восстановления может оказаться неудачным [10]. Примерно 5–10% всех переломов сопровождаются теми или иными нарушениями процесса консолидации кости [20].

Заживление переломов костей — динамичный, сложный и строго регламентированный процесс, который включает в себя взаимодействие многих клеток и молекулярных медиаторов, в том числе факторов роста и цитокинов. Этот процесс состоит из трех перекрывающихся фаз: воспаления,

консолидации и ремоделирования. Воспалительная фаза характеризуется повреждением тканей и клеток, разрывом кровеносных сосудов и привлечением иммунокомпетентных клеток к месту перелома. На этапе консолидации внутримембранозное и эндохондральное окостенение стимулирует формирование и развитие костной мозоли. Во время ремоделирования недавно сформированная «мягкая» кость заменяется пластинчатой, то есть происходит полное восстановление первоначальной структуры и стабильности кости [10]. Изменения, которые происходят на фоне остеопороза, могут мешать этому сложному процессу, и, действительно, скомпрометированное восстановление кости часто наблюдается у пациентов с таким диагнозом [12, 20, 21]. Тем не менее патогенетические механизмы неполного или замедленного восстановления костей после переломов все еще недостаточно понятны, необходимы дальнейшие исследования для их детального изучения.

НЮАНСЫ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ

Остеопоротические переломы чаще связаны с осложнениями, включая инфекции и отторжение имплантата, что приводит к дорогостоящему лечению с длительными сроками госпитализации и увеличением показателей заболеваемости и смертности. Отторжение имплантата встречается примерно в 10–25% случаев переломов на фоне остеопороза [22]. Общая частота осложнений, включая костные и внекостные (такие как различные инфекции, пневмония и анемия), составляет примерно 60% после перелома бедра и 50% после перелома позвонков, увеличиваясь с возрастом [23].

V.S. Nikolaou и соавт. продемонстрировали, что время заживления перелома у пожилых пациентов с остеопорозом значительно увеличивается [12]. Более того, половина больных остеопорозом после травмы бедра полностью не выздоравливает [21]. Эпидемиологический анализ показывает, что риск повторного перелома в месте формирования костной мозоли у таких пациентов также повышен [20]. Следовательно, остеопороз влияет на регенеративную емкость кости, что приводит к замедленному и осложненному заживлению переломов.

В то время как в клинических исследованиях часто фиксируются хирургические осложнения во время лечения остеопоротического перелома, авторы экспериментальных исследований сосредотачиваются на изучении биологической регенерации костей, и здесь результаты более надежны и интересны, в том числе с клинической точки зрения.

В последние годы выполнено несколько экспериментальных исследований на грызунах с овариэктомией, при помощи которой имитировалась клиническая картина истощения эстрогена после менопаузы. В ходе этих работ выявлен сниженный потенциал регенерации в течение всех этапов восстановления кости после травмы, на что указывали сокращение массы вновь образованной костной ткани и уменьшение биомеханической компетентности костной мозоли [24–26], изменения в ангиогенезе [27], формирование хряща [28] и нарушения функций остеобластов и остеокластов в костной мозоли [28, 29].

Так как остеопороз является многофакторным заболеванием, биологические причины нарушения восстановления костей многообразны и включают в том числе нарушенный иммунный ответ после перелома [30], нарушения в остеонаболических сигнальных путях [31–33], изменение концентрации эстрогена в крови и поврежденных тканях [34–36]. Многофакторность также приводит к тому, что особенности

патогенеза остеопоротических переломов и физиологические основы их заживления во многом остаются непонятными и нуждаются в дополнительных исследованиях.

КАЛЬЦИЙ И ВИТАМИН D В ТЕРАПИИ ПЕРЕЛОМОВ

Кальций и витамин D играют ключевую роль в ремоделировании кости и минерализации костной мозоли, поэтому оба нутриента могут в значительной мере влиять на процесс заживления перелома. Кальций необходим для минерализации костной мозоли: приблизительно 1,7–2,3 г отло-

жений гидроксиапатита на 1 см³ костной ткани (эта цифра была установлена еще в середине XX века в ходе экспериментов на крысах с использованием радиоактивного кальция-45 [37–39]). Вполне вероятно, что алиментарный недостаток обоих нутриентов негативно влияет на процесс заживления, а его компенсация, в том числе дополнительное введение в виде пищевых добавок и специализированных препаратов, этот процесс нормализует и даже ускоряет. Сводные результаты экспериментальных и клинических исследований по данной теме представлены в *таблице*.

Таблица

Результаты экспериментальных и клинических исследований влияния кальция и витамина D на консолидацию переломов

Материал исследования и тип перелома	Лечение	Исход лечения	Авторы, год исследования
Экспериментальные исследования			
Самцы крысы в возрасте 2 недель, перелом задней лапы	диета с дефицитом кальция и/или фосфора	замедление минерализации костной мозоли	W. Doepfner, 1970 [40]
Самцы крысы, круглый дефект после сверла в бедренной кости	п/к инъекция 1,25(OH)2D ₃	ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	J.U. Lindgren и соавт., 1981 [41]
Взрослые самцы крысы, перелом бедра, интрамедуллярная фиксация	диета с дефицитом кальция и витамина D <i>или</i> диета с повышенным содержанием кальция и витамина D	обычное заживление в обоих случаях	T.A. Einhorn и соавт., 1986 [42]
Самцы морской свинки, перелом большеберцовой кости	в/м инъекция большой дозы витамина D	ускорение заживления: улучшение кровоснабжения, быстрое формирование костной мозоли и ее минерализация	S. Omeroğlu и соавт., 1997 [43]
Самцы кролика в возрасте 3 месяцев, перелом бедра, интрамедуллярная фиксация	в/м инъекция большой дозы витамина D	ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	H. Omeroğlu и соавт., 1997 [44]
Самцы крысы в возрасте 18 месяцев, перелом бедра, интрамедуллярная фиксация	п/к инъекция 1,25(OH)2D ₃	ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	A.D. Delgado-Martínez и соавт., 1998 [45]
Самки крысы в возрасте 2 месяцев, овариэктомия, перелом бедра, интрамедуллярная фиксация	диета с дефицитом кальция	замедление минерализации костной мозоли, ухудшение биомеханических свойств кости	H. Namkung-Matthai и соавт., 2001 [25]
Самцы крыс, перелом большеберцовой кости, интрамедуллярная фиксация	в/м инъекции кальция/витамина D	ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	B. Aslan и соавт., 2006 [46]
Самки крыс в возрасте 10 недель, овариэктомия, перелом большеберцовой кости, интрамедуллярная фиксация	диета с дефицитом витамина D	обычное заживление	G. Melhus и соавт., 2007 [47]
Самки крыс в возрасте 6 месяцев, овариэктомия, перелом бедра, интрамедуллярная фиксация	пероральные добавки 1,25(OH)2D ₃	ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	L. Fu и соавт., 2009 [48]
Крысы в возрасте 1 года, перелом малоберцовой кости	пероральный препарат кальция, витамина D и остеотропных минералов (Кальцецин Адванс)	сокращение в 1,6 раза сроков полной консолидации, обеспечение надежного восстановления коллагенового матрикса костной ткани	O.A. Громова и соавт., 2014 [49]

Материал исследования и тип перелома	Лечение	Исход лечения	Авторы, год исследования
Самки мышей в возрасте 26 недель, перелом бедра, внешняя фиксация	дефицит кальция, смоделированный за счет мальабсорбции, <i>или</i> диета с добавлением кальция	обычное заживление ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	M. Haffner-Luntzer и соавт., 2016 [18]
Самки мышей в возрасте 26 недель, овариэктомия, перелом бедра, внешняя фиксация	диета с дефицитом кальция и витамина D <i>или</i> диета с добавлением кальция и витамина D	обычное заживление ускорение заживления и улучшение биомеханических свойств кости	V. Fischer и соавт., 2017 [17]
Клинические исследования			
Женщины в постменопаузе, средний возраст — 78 лет, проксимальный перелом плеча. Рандомизированное клиническое исследование	пероральные добавки кальция и витамина D	ускорение заживления, улучшение минерализации костной мозоли	A.M., Doetsch и соавт., 2004 [50]
Мужчины и женщины различного возраста, остеопоротические переломы дистального отдела предплечья	пероральный препарат кальция, витамина D и остеотропных минералов (Кальцемин Адванс)	сокращение срока формирования костной мозоли, увеличение плотности костной ткани	M.A. Гаркуша, 2006 [51]
Мужчины и женщины, средний возраст — 46 лет, переломы различной локализации	пероральный препарат кальция, витамина D и остеотропных минералов (Кальцемин Адванс)	сокращение срока консолидации переломов	C.H. Лунева и соавт., 2006 [52]

Рацион современного пожилого человека можно считать дефицитным по кальцию. По итогам исследования, проведенного в девяти европейских странах, женщины в постменопаузе получают в среднем 744 мг алиментарного кальция в сутки, норма (1300 мг) отмечена лишь у 6% обследованных [53]. Сходные данные получены в США, где 90% женщин в постменопаузе потребляют менее 1200 мг кальция в сутки [54], и в России: в исследовании, проведенном в шести регионах страны, показано, что женщины старше 50 лет с пищей получают в среднем 683 мг кальция в сутки, мужчины того же возраста — 635 мг, то есть 70% обследованных потребляли менее половины рекомендованной возрастной нормы [55].

Дефицит витамина D может быть связан как с недостаточной инсоляцией, так и с недостатком в пище. Недостаточность витамина D широко распространена в мире, при этом в солнечных странах, расположенных в Южной Европе (Италия, Испания) и на Ближнем Востоке (Турция, Иран, Ливан и др.), частота гиповитаминоза даже выше, чем в странах Северной Европы [56]. Обследование когорты женщин в постменопаузе, проживающих в Москве, показало, что около 65% из них имеют дефицит и гиповитаминоз D, при этом отмечены статистически значимые колебания уровня витамина D в зависимости от сезона взятия крови [57].

Таким образом, в большинстве случаев переломы в пожилом возрасте можно считать происходящими на фоне дефицита как кальция, так и витамина D, а терапия таких травм должна проводиться с обязательной коррекцией рациона и/или введением нутриентов в виде добавок или лекарственных препаратов.

С точки зрения фармакологии препараты, предназначенные для работы в подобных условиях, должны создаваться с учетом того, что сочетание витамина D и кальция [51]:

- обеспечивает патогенетический подход к профилактике и лечению остеопороза, в отличие от монотерапии солями кальция;

- позволяет достичь двойного эффекта в отношении процессов костного ремоделирования: угнетения остеокластической резорбции и стимуляции остеобластической активности;
- обеспечивает оптимальный уровень абсорбции кальция в тонкой кишке;
- обуславливает системное воздействие на организм за счет повышения уровня остеокальцина и снижения уровня паратгормона.

Одним из препаратов, отвечающих всем перечисленным требованиям, является Кальцемин® Адванс. Помимо кальция и витамина D, он содержит остеотропные минералы — цинк, медь, марганец, бор и магний, — которые участвуют в синтезе коллагена костного матрикса и позволяют улучшить качество костной ткани при их совместном приеме с кальцием [58].

Эффективность препарата подтверждена в экспериментальных исследованиях. Так, О.А. Громова и соавт. (2014), изучая регенерацию костной ткани у крыс с переломом малоберцовой кости, установили, что Кальцемин Адванс с остеотропными минералами способствует синтезу коллагенов 1-го и 3-го типа и, как следствие, синтезу полноценного костного матрикса [49, 59]. При этом в сравнении с контрольной группой, не получавшей данный препарат, сроки полной консолидации кости сокращались в 1,6 раза.

В клинических исследованиях оценена динамика маркеров костного обмена в группах лечения препаратом Кальцемин Адванс и контроля. В работе О.А. Никитинской и соавт. выявлен антирезорбтивный эффект исследуемого препарата, который снизил повышение содержания маркера костной резорбции (уровень С-телопептида коллагена 1-го типа повысился в 2 раза меньше, чем в контрольной группе) и позволил улучшить синтез и костное формирование (уровень костной щелочной фосфатазы снизился в 1,6 раза меньше, чем в контрольной группе) [60].

В другом исследовании Кальцеин Адванс сокращал срок формирования костной мозоли у пациентов с остеопоротическим переломом на 25% — с 2 до 1,5 месяца. У пациентов, применявших этот препарат, отмечалось также статистически значимое увеличение интегрального кортикального индекса относительно данных, полученных до начала лечения: у женщин на здоровой конечности на 9,3%, на пораженной — на 6,0%; у мужчин на здоровой конечности на 11,5%, на пораженной — на 8,3%. Разница показателей между здоровой и пораженной конечностями была обусловлена появлением иммобилизационного остеопороза [51].

В ходе исследования С.Н. Луновой и соавт. (2006) у ревматологических пациентов, применявших Кальцеин Адванс, наблюдался положительный кальциевый баланс с одновременным снижением катаболических процессов в соединительной ткани, что положительно влияло на динамику остеопаративных процессов [52]. Клинически это проявлялось в различиях сроков фиксации отломков в аппарате Илизарова у пациентов экспериментальной группы и сроков костной

консолидации у больных контрольной группы. Так, при переломах хирургической шейки плеча сращение было достигнуто за 27 и 28 дней соответственно, при чрезмыщелковом переломе плеча — за 42 дня, при переломе костей предплечья — за 51 и 57 дней, при чрезвертельном переломе бедра — за 76 дней. У всех пациентов отмечено сращение костных отломков с хорошим анатомо-функциональным результатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные экспериментальных и клинических исследований на сегодняшний момент позволяют однозначно утверждать, что достаточное количество кальция и витамина D важно в рационе пациентов как с обычными, так и, в особенности, с остеопоротическими переломами. У пожилых пациентов большинство переломов протекает на фоне дефицита обоих нутриентов и в качестве основного терапевтического вмешательства может рассматриваться дополнительное введение кальция и витамина D в виде добавок или комбинированных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011; 377(9773): 1276–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62349-5
- Amling M., Priemel M., Holzmann T., Chapin K., Rueger J.M., Baron R. et al. Rescue of the skeletal phenotype of vitamin D receptor-ablated mice in the setting of normal mineral ion homeostasis: formal histomorphometric and biomechanical analyses. *Endocrinology*. 1999; 140(11): 4982–7. DOI: 10.1210/endo.140.11.7110
- Li Y.C., Pirro A.E., Amling M., Dellling G., Baron R., Bronson R. et al. Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D-dependent rickets type II with alopecia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94(18): 9831–5.
- Lips P., van Schoor N.M. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25(4): 585–91. DOI: 10.1016/j.beem.2011.05.002
- Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5(Suppl. 1): S23–30. DOI: 10.2215/CJN.05910809
- Hosseini-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88(7): 720–55. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011
- Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S. et al.; National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2014; 25(10): 2359–81. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2
- Bellantonia S., Fortinsky R., Prestwood K. How well are community-living women treated for osteoporosis after hip fracture? *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49(9): 1197–204.
- Follin S.L., Black J.N., McDermott M.T. Lack of diagnosis and treatment of osteoporosis in men and women after hip fracture. *Pharmacotherapy*. 2003; 23(2): 190–8.
- Claes L., Recknagel S., Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8(3): 133–43. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.1
- Einhorn T.A., Gerstenfeld L.C. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11(1): 45–54. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.164
- Nikolaou V.S., Efstathiopoulos N., Kontakis G., Kanakaris N.K., Giannoudis P.V. The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time. *Injury*. 2009; 40(6): 663–8. DOI: 10.1016/j.injury.2008.10.035
- Fox K.M., Magaziner J., Hawkes W.G., Yu-Yahiro J., Hebel J.R., Zimmerman S.I. et al. Loss of bone density and lean body mass after hip fracture. *Osteoporos. Int.* 2000; 11(1): 31–5. DOI: 10.1007/s001980050003
- Karlsson M.K., Josefsson P.O., Nordkvist A., Akesson K., Seeman E., Obrant K.J. Bone loss following tibial osteotomy: a model for evaluating posttraumatic osteopenia. *Osteoporos. Int.* 2000; 11: 261–4.
- Ahmed L.A., Center J.R., Björnerem A., Bluic D., Joakimsen R.M., Jørgensen L. et al. Progressively increasing fracture risk with advancing age after initial incident fragility fracture: the Tromsø study. *J. Bone Miner. Res.* 2013; 28(10): 2214–21. DOI: 10.1002/jbmr.1952
- Lyles K.W., Schenck A.P., Colón-Emeric C.S. Hip and other osteoporotic fractures increase the risk of subsequent fractures in nursing home residents. *Osteoporos. Int.* 2008; 19(8): 1225–33. DOI: 10.1007/s00198-008-0569-3
- Fischer V., Haffner-Luntzer M., Prystaz K., Vom Scheidt A., Busse B., Schinke T. et al. Calcium and vitamin-D deficiency marginally impairs fracture healing but aggravates posttraumatic bone loss in osteoporotic mice. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 7223. DOI: 10.1038/s41598-017-07511-2
- Haffner-Luntzer M., Heilmann A., Heidert V., Liedert A., Schinke T., Amling M. et al. Hypochlorhydria-induced calcium malabsorption does not affect fracture healing but increases post-traumatic bone loss in the intact skeleton. *J. Orthop. Res.* 2016; 34(11): 1914–21. DOI: 10.1002/jor.23221
- Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.* 2006; 17(12): 1726–33. DOI: 10.1007/s00198-006-0172-4
- Zura R., Xiong Z., Einhorn T., Watson J.T., Ostrum R.F., Prayson M.J. et al. Epidemiology of fracture nonunion in 18 human bones. *JAMA Surg.* 2016; 151(11): e162775. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2775
- Cornell C.N., Lane J.M., Poynton A.R. Orthopedic management of vertebral and long bone fractures in patients with osteoporosis. *Clin. Geriatr. Med.* 2003; 19(2): 433–55.
- von Rüden C., Augat P. Failure of fracture fixation in osteoporotic bone. *Injury*. 2016; 47(Suppl. 2): S3–10. DOI: 10.1016/S0020-1383(16)47002-6
- Lehmann G., Pfeil A., Weiß M., Kunz J., Wolf G. Incidence of osteoporotic fractures and fracture associated complications in Jena/Thuringia. *Osteologie*. 2016; 25: 7–11.
- Meyer R.A., Tsahakis P.J., Martin D.F., Banks D.M., Harrow M.E., Kiebzak G.M. Age and ovariectomy impair both the normalization of mechanical properties and the accretion of mineral by the fracture callus in rats. *J. Orthop. Res.* 2001; 19(3): 428–35. DOI: 10.1016/S0736-0266(00)90034-2
- Namkung-Matthai H., Appleyard R., Jansen J., Hao Lin J., Maastricht S., Swain M. et al. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Bone*. 2001; 28(1): 80–6.
- Wang J.W., Li W., Xu S.W., Yang D.S., Wang Y., Lin M. et al. Osteoporosis influences the middle and late periods of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Chin. J. Traumatol.* 2005; 8(2): 111–6.
- Sun M.H., Leung K.S., Zheng Y.P., Huang Y.P., Wang L.K., Qin L. et al. Three-dimensional high frequency power Doppler ultrasonography for the assessment of microvasculature during fracture healing in a rat model. *J. Orthop. Res.* 2012; 30(1): 137–43. DOI: 10.1002/jor.21490
- Islam A.A., Rasubala L., Yoshikawa H., Shiratsuchi Y., Ohishi M. Healing of fractures in osteoporotic rat mandible shown by

- the expression of bone morphogenetic protein-2 and tumour necrosis factor-alpha. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2005; 43(5): 383–91. DOI: 10.1016/j.bjoms.2004.10.018
29. Xu S.W., Wang J.W., Li W., Wang Y., Zhao G.F. Osteoporosis impairs fracture healing of tibia in a rat osteoporotic model. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2004; 84(14): 1205–9.
 30. Haffner-Luntzer M., Fischer V., Prystaz K., Liedert A., Ignatius A. The inflammatory phase of fracture healing is influenced by oestrogen status in mice. *Eur. J. Med. Res.* 2017; 22(1): 23. DOI: 10.1186/s40001-017-0264-y.
 31. Heilmann A., Schinke T., Bindl R., Wehner T., Rapp A., Haffner-Luntzer M. et al. The Wnt serpentine receptor Frizzled-9 regulates new bone formation in fracture healing. *PLoS One.* 2013; 8(12): e84232. DOI: 10.1371/journal.pone.0084232
 32. Ke H.Z., Richards W.G., Li X., Ominsky M.S. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocr. Rev.* 2012; 33(5): 747–83. DOI: 10.1210/er.2011-1060
 33. Xu H., Duan J., Ning D., Li J., Liu R., Yang R. et al. Role of Wnt signaling in fracture healing. *BMB Rep.* 2014; 47(12): 666–72.
 34. Beil F.T., Barvencik F., Gebauer M., Seitz S., Rueger J.M., Ignatius A. et al. Effects of estrogen on fracture healing in mice. *J. Trauma.* 2010; 69(5): 1259–65. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181c4544d
 35. Wehrle E., Liedert A., Heilmann A., Wehner T., Bindl R., Fischer L. et al. The impact of low-magnitude high-frequency vibration on fracture healing is profoundly influenced by the oestrogen status in mice. *Dis. Model. Mech.* 2015; 8(1): 93–104. DOI: 10.1242/dmm.018622
 36. Haffner-Luntzer M., Kovtun A., Lackner I., Modinger Y., Hacker S., Liedert A. et al. Estrogen receptor alpha- (ERalpha), but not ERbeta-signaling, is crucially involved in mechanostimulation of bone fracture healing by whole-body vibration. *Bone.* 2018; 110: 11–20.
 37. Bauer G.C. Rate of bone salt formation in a healing fracture determined in rats by means of radiocalcium. *Acta Orthop. Scand.* 1954; 23(3): 169–91.
 38. Herman H., Richelle L. Exchangeable calcium of the mineral substance of bone studied with the aid of Ca45. VII. Comparative activity of the fractions of total bone with different densities. *Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris).* 1961; 43: 273–82.
 39. Lemaire R.G. Calcium metabolism in fracture healing. An experimental kinetic study in rats, using Ca45. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1966; 48(6): 1156–70.
 40. Doepfner W. Consequences of calcium and/or phosphorus deficient diets on various parameters of callus formation and on growth rate in young rats. *Br. J. Pharmacol.* 1970; 39(1): 188P–9P.
 41. Lindgren J.U., Narechania R.G., McBeath A.A., Lange T.A., DeLuca H.F. Effects of 1,24 dihydroxyvitamin D3 and calcitonin on fracture healing in adult rats. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1981; 160: 304–8.
 42. Einhorn T.A., Bonnarens F., Burstein A.H. The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures. A biomechanical study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1986; 68(9): 1389–95.
 43. Omeroğlu S., Erdoğan D., Omeroğlu H. Effects of single high-dose vitamin D3 on fracture healing. An ultrastructural study in healthy guinea pigs. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1997; 116(1–2): 37–40.
 44. Omeroğlu H., Ateş Y., Akkus O., Korkusuz F., Biçimoğlu A., Akkaş N. Biomechanical analysis of the effects of single high-dose vitamin D3 on fracture healing in a healthy rabbit model. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1997; 116(5): 271–4.
 45. Delgado-Martinez A.D., Martinez M.E., Carrascal M.T., Rodriguez-Avial M., Munuera L. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. *J. Orthop. Res.* 1998; 16(6): 650–3. DOI: 10.1002/jor.1100160604
 46. Aslan B., Kalaci A., Bozlar M., Atik E., Yanat A.N., Tasci A. Effects of vitamin D3 and calcium on fracture healing in rats. *Turkiye Klinikleri J. Med. Sci.* 2006; 26: 507–13.
 47. Melhus G., Solberg L.B., Dimmen S., Madsen J.E., Nordsletten L., Reinholt F.P. Experimental osteoporosis induced by ovariectomy and vitamin D deficiency does not markedly affect fracture healing in rats. *Acta Orthop.* 2007; 78(3): 393–403. DOI: 10.1080/17453670710013988
 48. Fu L., Tang T., Miao Y., Hao Y., Dai K. Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. *Bone.* 2009; 44(5): 893–8. DOI: 10.1016/j.bone.2009.01.378
 49. Громова О.А., Торшин И.Ю., Демидов В.И., Жидоморов Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Волков А.Ю. Роль остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого экспериментального исследования. *Лечащий врач.* 2014; 11: 89–93. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Demidov V.I., Zhidomorov N.Yu., Sotnikova N.Yu., Volkov A.Yu. Rol' osteotropnykh mineralov v profilaktike i kompleksnom lechenii pereloma bertssovoi kosti: rezul'taty randomizirovannogo platshebo-kontroliruemogo eksperimental'nogo issledovaniya. *Lechashchii vrach.* 2014; 11: 89–93. (in Russian)]
 50. Doetsch A.M., Faber J., Lynnerup N., Wätjen I., Bliddal H., Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif. Tissue Int.* 2004; 75(3): 183–8. DOI: 10.1007/s00223-004-0167-0
 51. Гаркуша М.А. Опыт применения препарата Кальцецин Адванс у людей различного возраста и пола в лечении остеопоротических переломов дистального отдела предплечья. *Пробл. остеологии.* 2006; 9(2–3): 11–3. [Garkusha M.A. Opyt primeneniya preparata Kal'tsemin Advans u lyudei razlichnogo vozrasta i pola v lechenii osteoporoticheskikh perelomov distal'nogo otdela predplech'ya. *Probl. osteologii.* 2006; 9(2–3): 11–3. (in Russian)]
 52. Лунева С.Н., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Бойчук С.П., Сазонова Н.В. Отчет Центра доклинических и клинических испытаний лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, 2006. [Luneva S.N., Matveeva E.L., Gasanova A.G., Boichuk S.P., Sazonova N.V. Otchet Centra doklinicheskikh i klinicheskikh ispytaniy lekarstvennykh preparatov i izdelij medicinskogo naznacheniya FGBU «Rossijskij nauchnyj centr «Vosstanovitel'naja travmatologija i ortopedija» im. akad. G.A. Ilizarova» Minzdrava Rossii. 2006. Kurgan. (in Russian)]
 53. Bryere O., Malaise O., Neuprez A. et al. Calcium daily food intake in European postmenopausal women. *Abstr. Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. Osteoporos. Int.* 2006; 17: S101.
 54. Boonen S., Magowan S., Zhou X. et al. Prevalence of low calcium intake in postmenopausal osteoporotic women: the need for supplementation. *Abstr. Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. Osteoporos. Int.* 2006; 17: S104.
 55. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг России» в действии. *Фарматека.* 2012; 6: 90–3. [Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V. Sotsial'naya programma «Osteoskrining Rossiya» v deistvii. *Farmateka.* 2012; 6: 90–3. (in Russian)]
 56. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007; 103(3–5): 620–5. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.076
 57. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Новый взгляд на профилактику остеопороза: фокус на Кальций-Д3 Никомед. *Соврем. ревматология.* 2007; 1: 64–8. [Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Benevolenskaya L.I. Novyi vzglyad na profilaktiku osteoporoz: fokus na Kal'tsij-D3 Nikomed. *Sovrem. revmatologiya.* 2007; 1: 64–8. (in Russian)]
 58. Лаила А.М., Мазуров В.И. Роль Кальцемина Адванс в профилактике постменопаузального остеопороза (результаты 12-месячного клинического исследования). *Рус. мед. журн.* 2007; 15(26): 1991–7. [Lila A.M., Mazurov V.I. Rol' Kal'tsemina Advans v profilaktike postmenopauzal'nogo osteoporoz (rezul'taty 12-mesyachnogo klinicheskogo issledovaniya). *Rus. med. zhurn.* 2007; 15(26): 1991–7. (in Russian)]
 59. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани. *Лечащий врач.* 2014; 5: 69–74. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A. Kal'tsij i ego sinergisty v podderzke struktury soedinitel'noi i kostnoi tkani. *Lechashchii vrach.* 2014; 5: 69–74. (in Russian)]
 60. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. Профилактика первичного остеопороза у женщин комплексным препаратом Кальцецин Адванс (результаты открытого годового исследования). *Науч.-практ. ревматология.* 2008; 3: 73–8. [Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Anikin S.G., Korotkova T.A., Demin N.V., Benevolenskaya L.I. Profilaktika pervichnogo osteoporoz u zhenshin kompleksnym preparatom Kal'tsemin Advans (rezul'taty otkrytogo godovogo issledovaniya). *Nauch.-prakt. revmatologiya.* 2008; 3: 73–8. (in Russian)]