

# Патология костно-мышечной системы:

## ФОКУС НА САРКОПИНИЮ И ОСТЕОСАРКОПИНИЮ

**Н.В. ТОРОПЦОВА, А.Ю. ФЕКЛИСТОВ**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а

### Информация об авторах:

**Торопцова Наталья Владимировна** – д.м.н., врач-ревматолог высшей квалификационной категории, зав. лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов Федерального государственного бюджетного научного

учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10  
**Феклистов Алексей Юрьевич** – младший научный сотрудник, врач-ревматолог лаборатории остеопороза отдела мета-

болических заболеваний костей и суставов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10

### РЕЗЮМЕ

В течение последних 40 лет уделяется большое внимание состоянию мышечной ткани и ее функции у пожилых людей, что связано с повышенным риском падений и переломов в данной популяции лиц. В 1989 г. был предложен термин «саркопения» для обозначения снижения массы и силы скелетных мышц в процессе старения, а в 2010 г. Европейская рабочая группа по изучению саркопии представила определение и диагностические критерии данного состояния. В 2016 г. саркопии был присвоен код M62.84 для ее обозначения как заболевания мышц в МКБ-10. Статья знакомит читателей с классификацией, факторами риска и методами диагностики данного заболевания, представлены обновленные критерии его диагностики, а также дано определение понятия «остеосаркопения». Описаны возможные методы профилактики и лечения для улучшения качества жизни больных, страдающих саркопией и остеосаркопией.

**Ключевые слова:** саркопения, остеосаркопения, факторы риска, критерии диагностики, препараты витамина D

**Для цитирования:** Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю. Патология костно-мышечной системы: фокус на саркопению и остеосаркопению. Медицинский совет. 2019; 4: 78-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-78-86>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Musculoskeletal system pathology:

## FOCUS ON SARCOPENIA AND OSTEOSARCOPENIA

**Natalia V. TOROPTSOVA, Alexey Yu. FEKLISTOV**

Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»: 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 34a

### Author credentials:

**Toroptsova Natalia Vladimirovna** – Dr. of Sci. (Med), rheumatologist of the highest qualification category, head of the osteoporosis laboratory of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints of

the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel: +7 (495) 109-29-10  
**Feklistov Alexey Yurievich** – junior researcher, rheumatologist of the

osteoporosis laboratory of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel: +7 (495) 109-29-10

### ABSTRACT

Over the past 40 years, much attention has been paid to the condition of muscle tissue and its function in older people, which is associated with an increased risk of falls and fractures in this population of people. The term «sarcopenia» was proposed in 1989 to denote a decrease in the weight and strength of skeletal muscles in the process of aging, and in 2010 European Working Group on Sarcopenia provided a definition and diagnostic criteria for this condition. In 2016, sarcopenia was assigned a code M62.84 to designate it as a muscle disease in the ICD-10. The article introduces readers to the classification, risk factors and methods of diagnosis of the disease, provides updated criteria for its diagnosis, and defines the concept of «osteosarcopenia». Possible methods of prevention and treatment to improve the quality of life of patients suffering from sarcopenia and osteosarcopenia are described.

**Keywords:** sarcopenia, osteosarcopenia, risk factors, diagnostic criteria, vitamin D drugs

**For citing:** Toroptsova N.V., Feklistov A.Yu. Musculoskeletal system pathology: focus on sarcopenia and osteosarcopenia. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 4: 78-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-78-86>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

В течение последних 30 лет все большее внимание медицинской общественности уделяется проблеме саркопении, которая определялась I. Rosenberg, предложившим данный термин в 1989 г., как уменьшение мышечной массы и снижение функции скелетных мышц, обусловленное, в первую очередь, старением организма [1]. В настоящее время выделяют первичную, связанную только с процессами старения, и вторичную саркопению. Причины развития саркопении представлены в *таблице 1*. У части пациентов можно определить единственную причину ее развития и поставить диагноз первичной или вторичной саркопении. В то же время у многих пожилых лиц выявляется мультифакториальная этиология ее возникновения, что не позволяет поставить единственно правильный диагноз.

● **Таблица 1.** Классификация саркопении

● **Table 1.** Classification of sarcopenia

Первичная саркопения	Вторичная саркопения
<p><b>Нет других причин, кроме возраста:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стимуляция катаболических и снижение анаболических процессов в мышцах</li> <li>• Уменьшение числа миоцитов</li> <li>• Нарастание гормональной дисфункции</li> <li>• Нарушение функции щитовидной железы и инсулинорезистентность</li> <li>• Митохондриальная дисфункция</li> <li>• Нарушение нервно-мышечной регуляции</li> </ul>	<p><b>Образ жизни:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• низкая физическая активность</li> <li>• длительная иммобилизация</li> <li>• пребывание в невесомости</li> <li>• курение</li> <li>• злоупотребление алкоголем</li> </ul> <p><b>Питание:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• недостаточное питание, голодание</li> <li>• низкое потребление белков</li> <li>• мальабсорбция</li> <li>• заболевания желудочно-кишечного тракта</li> <li>• анорексия</li> </ul> <p><b>Хронические заболевания:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• воспалительные заболевания</li> <li>• онкологические заболевания</li> <li>• органная недостаточность</li> <li>• эндокринные заболевания</li> <li>• ожирение</li> </ul>

Саркопения приводит к локомоторным нарушениям, увеличивая риск падений и переломов [2], снижает повседневную активность [3]; связана с сердечными [4] и респираторными заболеваниями [5], когнитивными нарушениями [6]. В результате она способствует снижению качества жизни, приводит к утрате человеком возможности вести независимую жизнь, к необходимости длительного ухода за ним и в конечном итоге к смерти [7–9]. С финансовой точки зрения, саркопения удорожает ведение пациента: ее наличие повышает риск госпитализации и увеличивает стоимость медицинской помощи при стационарном лечении [10]. Исследование, проведенное в Чехии, продемонстрировало увеличение прямых затрат на лечение пожилых пациентов с саркопенией в 2 раза по сравнению с лицами без саркопении [11].

В 2010 г. Европейская рабочая группа по изучению саркопении EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older people) представила определение и диагностические критерии данного состояния. Саркопения рассматри-

валась как «синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей скелетной мышечной массы и силы, который приводит к повышению риска развития таких неблагоприятных событий, как снижение физических возможностей и качества жизни, а также к преждевременной смерти человека» [12], а для постановки диагноза необходимо было наличие как минимум 2-х критериев из 3-х нижеперечисленных: 1) снижение мышечной массы более двух стандартных отклонений по сравнению с молодыми здоровыми лицами того же пола и расы (обязательный); 2) снижение мышечной силы и/или 3) снижение функции скелетных мышц. При наличии только обязательного критерия диагностируется пресаркопения, а при выявлении всех трех признаков – тяжелая саркопения. Методы исследования для выявления саркопении представлены в *таблице 2*. В клинической практике для оценки мышечной массы используются двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry), которая является «золотым стандартом» вследствие высокой точности и воспроизводимости результатов, и биоимпедансный анализ BIA (Bioimpedance analysis) состава тела. При их отсутствии возможно использовать антропометрические показатели, такие как окружность плеча и голени, толщина кожной складки на животе. В исследовательских целях используются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Для оценки мышечной массы рассчитывается аппендикулярный мышечный индекс (АМИ), определяемый как вес нежировой массы мягких тканей («тощая масса») верхних и нижних конечностей (аппендикулярная мышечная масса, АММ) в килограммах, измеренный с помощью DXA, и деленный на рост в метрах в квадрате ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Пороговым значением, меньше которого диагностируется саркопения, было предложено считать значение АМИ, которое соответствует снижению на 2 стандартных отклонения по сравнению с лицами молодого возраста (20–40 лет) соответствующего пола. Наиболее простыми в исполнении тестами для определения снижения силы мышц является показатель динамометрии кистей, а для мышечной функции – измерение скорости ходьбы на 4 м.

● **Таблица 2.** Методы исследования для диагностики саркопении

● **Table 2.** Research methods for the diagnosis of sarcopenia

Показатель	Научные исследования	Клиническая практика
Мышечная масса	КТ, МРТ, DXA, BIA	BIA, DXA Антропометрия
Сила мышц	Сила сжатия кистей Сгибание/разгибание в колене Пиковая скорость выдоха	Сила сжатия кистей
Мышечная функция	Краткий комплекс тестов оценки физической формы (ККТ ОФФ) Скорость ходьбы Тест «Встань и иди» Тест «Подъем со стула»	ККТ ОФФ Скорость ходьбы Тест «Подъем со стула»

В 2016 г. саркопении был присвоен код М62.84 для ее обозначения как заболевания мышц в МКБ-10 [13].

Представленный в 2017 г. систематический обзор и метаанализ эпидемиологических популяционных исследований продемонстрировали, что до 8% лиц пожилого возраста имели саркопению. Результаты разнились в зависимости от пола и расовой принадлежности обследованных лиц. Так, среди мужчин частота саркопении варьировала от 1% до 26% среди мужчин-азиатов и от 2% до 23% у лиц не азиатской расы, а среди женщин распространенность данного синдрома составила 1–34% и 0–44% соответственно [14]. С учетом темпов старения населения в ближайшие 30 лет саркопенией будут страдать 200 млн человек.

Частота саркопении увеличивается с возрастом, при этом потери мышечной ткани в возрасте от 40 до 70 лет составляют в среднем 8% за каждые 10 лет, а в более пожилом возрасте они увеличиваются до 15%. Потеря более 30% массы скелетных мышц приводит к увеличению риска смерти (рис. 1).

Проведенное проспективное когортное исследование показало зависимость выживаемости пожилых людей от наличия саркопении и мультиморбидности [15] (рис. 2).

К настоящему времени появилось большое количество работ, посвященных изучению саркопении, что привело к накоплению новых знаний об этом состоянии. Поэтому в 2018 г. Европейская рабочая группа по изучению саркопении второго созыва (EWGSOP2), проанализировав все последние данные, выпустила обновленный европейский консенсус по дефиниции и диагностике саркопении [16]. Конкретные цели обновления этой версии заключались в следующем: (1) дать определение саркопении, которое отражало бы последние достижения научных, эпидемиологических и клинических знаний о скелетных мышцах, (2) идентифицировать переменные, которые лучше всего

обнаруживают саркопению и предсказывают исходы, и определить лучшие инструменты для измерения каждой из них, (3) предложить диагностические пороги для этих переменных и (4) рекомендовать усовершенствованный скрининг для выявления саркопении, который легко можно использовать в клинической практике.

В результате EWGSOP2 представила новое определение саркопении: «прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, связанное с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, ограничение физических возможностей и смертность» [16]. В настоящее время в основе диагноза стоит функция мышц, а не мышечная масса, т. к. мышечная сила лучше, чем масса предсказывает возникновение неблагоприятных исходов. Качество мышц и количество мышечных фибрилл также нарушаются при саркопении, но, в связи с ограничением технических возможностей для их определения, они не могут быть первичными параметрами для определения саркопении. Выявление сниженных функциональных возможностей скелетной мускулатуры может применяться для определения тяжести саркопении (табл. 3).

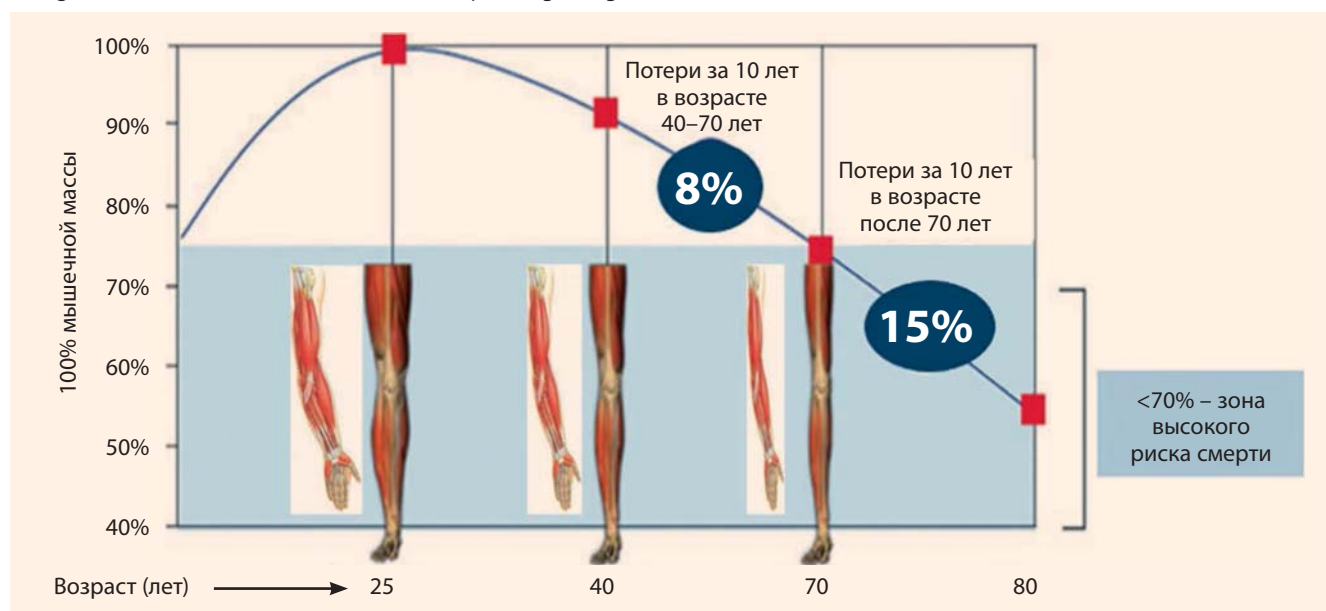
● **Таблица 3.** Определение саркопении по рекомендациям EWGSOP2 (адаптировано из [16])

● **Table 3.** Definition of sarcopenia according to EWGSOP2 recommendations (adapted from [16])

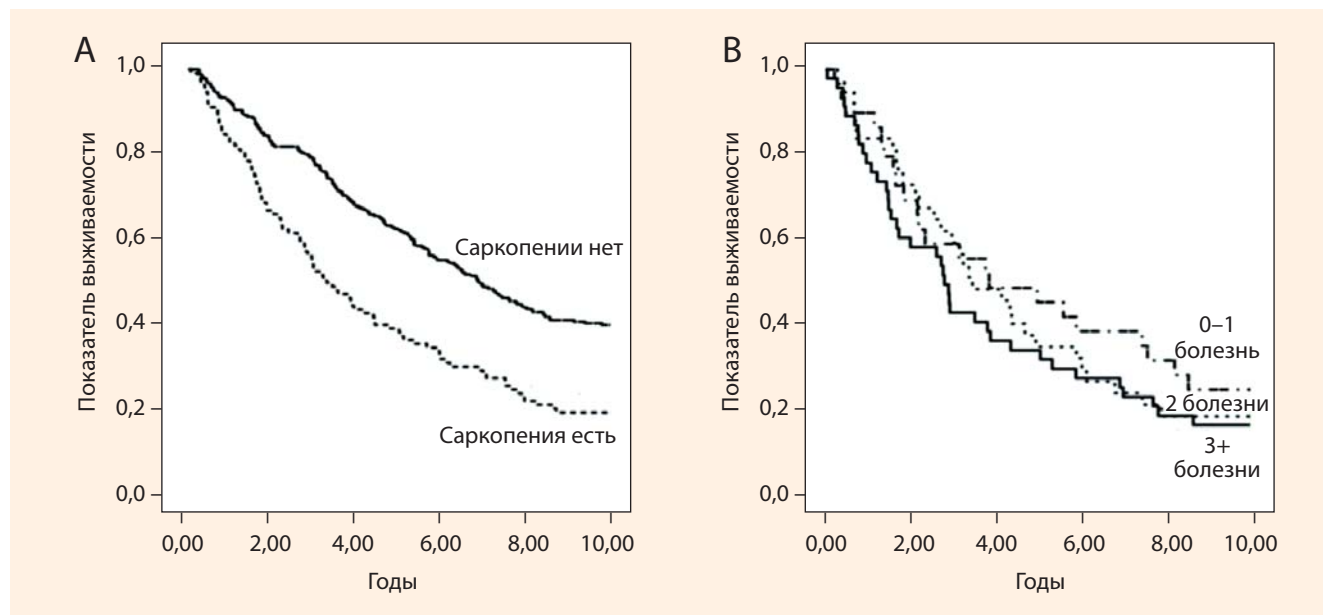
Вероятная саркопения ставится при наличии критерия 1 Диагноз саркопении подтвержден при дополнительном наличии критерия 2 При наличии 1, 2 и 3 критериев одновременно саркопения расценивается как тяжелая	
1	Низкая мышечная сила
2	Низкое количество или качество мышц
3	Низкие физические возможности

● **Рисунок 1.** Состояние скелетной мышечной массы в зависимости от возраста

● **Figure 1.** State of skeletal muscle mass depending on age



● **Рисунок 2.** Кривые выживаемости в когорте пожилых лиц в зависимости от наличия саркопении (А) и сочетания саркопении и multimorbidity (В)  
 ● **Figure 2.** Survival curves in the cohort of older people depending on the presence of sarcopenia (A) and the combination of sarcopenia and multi-morbidity (B)



Сегодня для применения в клинической практике повсеместно доступно измерение мышечной силы и выполнение тестов, направленных на определение физических возможностей пациента. Для измерения силы мышц используется кистевой динамометр. При невозможности проведения этого теста (например, при выраженных артритах суставов кистей или после инсульта) можно прибегнуть к определению изометрического напряжения мышц нижних конечностей. Кроме того, для определения силы четырехглавых мышц бедер используют тест подъема со стула, например, время 5 вставаний без помощи рук или количество вставаний за 30 сек [17–19].

Физические возможности человека определяются как объективно измеренная функция всего тела, относящаяся к передвижению. Это многогранная концепция, которая включает не только оценку состояния мышц, но и функцию центральной и периферической нервных систем, а также балансировку тела. Физические возможности можно оценить с помощью всех вышеперечисленных тестов для определения мышечной функции, однако скорость ходьбы остается наиболее быстрым, безопасным и высоконадежным тестом для выявления саркопении в реальной клинической практике, по мнению экспертов EWGSOP2. Краткий комплекс тестов оценки физической формы (ККТ ОФФ) состоит из 3 частей: оценки скорости ходьбы, баланса и времени 5-кратного подъема со стула без помощи рук. Максимальное количество баллов за выполнение этого набора тестов – 12, а при  $\leq 8$  баллов диагностируют сниженные физические возможности обследуемого пациента. Этот комплекс, хотя и прогнозирует исходы саркопении [20], больше используется в ходе исследований, а не в клинической практике, т. к. на его выполнение требуется около 10 мин, что во время приема сделать невозможно.

Тест «Встань и иди» заключается в подъеме со стула и прохождении вперед 3 метров, а затем повороте на  $180^\circ$  и возвращении на стул. Еще один тест – ходьба на 400 метров (20 кругов по 20 метров), во время ходьбы разрешается сделать до двух остановок [21].

Для измерения количества мышечной ткани EWGSOP2 предлагает при наличии аппаратуры применять DXA или BIA. Антропометрия, хотя и используется у пожилых людей, не является достоверным параметром для определения мышечной массы. Имеются данные, что окружность голени прогнозирует физическое состояние и выживаемость у пожилых людей (точка разделения – диаметр голени менее 31 см) [22]. Поэтому EWGSOP2 рекомендует измерять окружность голени в случае отсутствия других методов измерения мышечной массы. Рабочая группа по саркопении также отметила, что применение MPT и КТ в клинической практике ограничено не только стоимостью обследования, но и до конца не определенными для этого оборудования точками разделения между нормальной и низкой мышечной массой.

EWGSOP2 рассмотрела возможность применения альтернативных или новых тестов и инструментов для диагностики саркопении, таких как КТ 3-го поясничного позвонка, визуализация среза мышц середины бедра с помощью КТ и MPT, КТ-измерение поясничной мышцы. Первые два метода показали хорошую корреляцию с мышечной массой всего тела и позволяют выявить саркопению на ранних стадиях, даже у пациентов с нормальным или повышенным весом тела. Ожидается, что эти обследования будут проводиться в исследовательских целях, а в последующем – и в клинической практике. Относительно третьего метода эксперты высказали сомнения по поводу того, что по состоянию поясничной



мышцы (ввиду ее небольшого размера) можно судить о мышечной массе всего организма.

Качество мышцы – это относительно новый термин, касающийся как микро- и макроскопических изменений в строении и составе мышечной ткани, так и ее функции, производимой на единицу мышечной массы. В исследовательских целях для оценки качества мышц использовались МРТ и КТ, однако на сегодня отсутствует консенсус по интерпретации результатов этих методов для клинической практики.

Такие методы, как тест разведения креатина, ультразвуковое исследование мышц, специфические для саркопении биомаркеры, требуют дальнейших исследований и валидации их прогностических возможностей.

В рекомендациях EWGSOP2 представлены пересмотренные диагностические пороги для выявления саркопении в европейской популяции мужчин и женщин (табл. 4).

Также, кроме деления на первичную и вторичную, дается определение для острой и хронической форм. Так, саркопения, которая продолжается менее 6 мес., рассматривается как острое состояние, а при более продолжительном течении – как хроническое. Острая саркопения обычно связана с острым заболеванием или травмой, а хроническая – ассоциируется с различными хроническими прогрессирующими состояниями и заболеваниями и повышает риск смертности. Это разграничение призвано подчеркнуть необходимость проведения периодических оценок на наличие саркопении у лиц, которые могут подвергаться риску ее возникновения, для определения того, как быстро она развивается или усиливается. Такие регулярные обследования должны помочь врачу как можно раньше назначить лечение, которое сможет предотвратить или задержать прогрессирование саркопении и ее неблагоприятные исходы.

В 2009 г. N. Binkley и B. Buehring обратили внимание на subgroup пожилых пациентов с остеопорозом (ОП) и саркопенией, которые имели более высокий риск падений, переломов, нетрудоспособности и немощности [23]. Они впервые описали синдром саркоостеопении, который в последующем стал обозначаться термином «остео-

● **Таблица 4.** Диагностические пороги для выявления саркопении  
● **Table 4.** Diagnostic thresholds for sarcopenia detection

Тест	Порог для мужчин	Порог для женщин
Низкая мышечная сила: • Сила сжатия кистей • Подъем со стула (5 раз)	<27 кг >15 сек	<16 кг >15 сек
Низкое количество мышц: • АММ • АМИ	<20 кг <7 кг/м <sup>2</sup>	<15 кг <6 кг/м <sup>2</sup>
Низкие физические возможности: • Скорость ходьбы • ККТ ОФФ • Тест «Встань и иди» • Тест «Ходьба на 400 метров»	≤0,8 м/сек ≤8 баллов ≥20 сек Не закончен или выполнен за ≥6 мин	≤0,8 м/сек ≤8 баллов ≥20 сек Не закончен или выполнен за ≥6 мин

● **Таблица 5.** Факторы риска остеосаркопении (адаптировано из [28])

● **Table 5.** Risk factors for osteosarcopenia (adapted from [28])

Остеопороз	Саркопения	Остеопороз и саркопения
	Низкий альбумин	Пожилый возраст
	Инсульт	Женский пол
Переломы бедра у родителей	Гиперлипидемия	Низкий ИМТ Менопауза/гипогонадизм Прием глюкокортикоидов Ревматоидный артрит Курение в настоящее время Злоупотребление алкоголем Низкое потребление белка Низкое потребление кальция Низкий уровень 25(ОН)D Гиперпаратиреоз Ожирение Хроническая болезнь почек Низкая физическая нагрузка Проживание в домах престарелых

саркопения». В настоящее время синдром остеосаркопении определяется как сочетание саркопении и ОП или остеопении [24].

Саркопения и ОП имеют общие патофизиологические механизмы развития, одним из которых считают повышение концентрации воспалительных цитокинов в сыворотке крови, преимущественно ИЛ-6 и ФНО-α [25], связанных с системной воспалительной реакцией. Еще одним патофизиологическим механизмом, вероятно, является снижение уровня белка остеокальцина – маркера костеобразования, который стимулирует пролиферацию β-клеток и секрецию инсулина, а также оказывает прямое влияние на рост мышечной массы [26]. Мышечная ткань участвует в секреции некоторых активных молекул, которые влияют на костный обмен, например, инсулиноподобный фактор роста-1, остеоглицин, иризин, остеоонектин, фактор роста фибробластов-2, IL-6, IL-15 и миостатин [27]. Кости, мышцы и связанные с ними другие ткани (например, сухожилия и связки) нуждаются в физической нагрузке во избежание атрофии, а также в наборе и/или восстановлении объема и силы. В дополнение к действию как эндокринного органа для поддержания костной массы, сильная мускулатура минимизирует риск переломов, поддерживая оптимальный баланс тела и снижая риск падения, а также частично поглощает и рассеивает векторы силы во время падения.

Факторы риска остеосаркопении представлены в таблице 5.

С целью профилактики и лечения саркопении и остеосаркопении используются методы как немедикаментозной, так и лекарственной терапии. В качестве основных профилактических мероприятий применяются лечебная физкультура и нормализация питания с достаточным поступлением белка и витамина D (табл. 6).

Если физические упражнения доказали свое позитивное влияние на мышечную массу, силу и функцию [29], то для белковой пищи в рекомендуемых количествах результаты исследований неоднозначны [30], при этом

противоречивые данные по влиянию на мышечную силу, массу и функцию связаны с различным дизайном исследований, плохим мониторингом приема белка и комплаентности пациентов [31].

Пищевые добавки незаменимых аминокислот или  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилбутирата также не продемонстрировали позитивного влияния на массу, силу и функцию мышц. Прием добавок креатина показал дополнительный прирост мышечной массы и силы в группе лиц, занимавшихся физическими упражнениями, в четырех из пяти, а улучшение функционирования мышц – только в одном из четырех клинических исследований. Кроме того, был проведен обзор исследований по применению других добавок (зеленого чая, оксида магния, соевых изофлавоноидов, обогащенных витаминами и минералами молочных продуктов, фруктов, катехинов зеленого чая), который не выявил дополнительного их влияния на массу и силу мышц ни в одной из представленных работ, в то же время было показано улучшение выполнения функциональных тестов в группе, получавшей дополнительно оксид магния или чайный катехин [29].

Имеются работы, посвященные изучению влияния витамина D на физическую активность, силу мышц, координацию и связанные с ними падения и переломы у пожилых людей [32–34]. Было показано, что снижение уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови менее 40 нг/мл повышает риск падений, в то время как его содержание от 40 до 94 нг/мл ассоциируется с лучшим выполнением функциональных тестов. В мета-анализе, проведенном C. Jackson et al. [35], выявлено недостоверное снижение риска падений на 8% у женщин в постменопаузе на фоне приема от 300 до 800 МЕ холекальциферола ежедневно, в то время как другой мета-анализ, в котором изучались более высокие дозы витамина D (700–1000 МЕ), продемонстрировал достоверное снижение риска падений на 19% у женщин 65 лет и

старше, при этом уровень 25(OH)D в крови должен был быть не менее 60 нмоль/л (24 нг/мл) [36].

В двух исследованиях изучались эффекты комбинированного применения физических упражнений и витамина D<sub>3</sub> на силу и функцию мышц [37, 38]. В работе D. Bunout et al. [37], применявших витамин D<sub>3</sub> в дозе 400 МЕ/сут в течение 9 мес., не было выявлено влияния ни только упражнений, ни комбинации их с витамином D<sub>3</sub>, на мышечную массу, измеренную с помощью DEXA, за период наблюдения. В обоих исследованиях было продемонстрировано значимое увеличение силы мышц как в группе, применявшей только упражнения, так и в группе с дополнительным приемом витамина D<sub>3</sub>, без статистических различий между ними. В работе E.F. Binder [38] сообщалось об улучшении балансировки тела на фоне физических упражнений без дополнительного положительного влияния 50 000 МЕ/нед в течение 8 нед, после однократной инъекции 100 000 МЕ витамина D у пожилых лиц, находившихся в доме престарелых, с деменцией. D. Bunout et al. [37] продемонстрировали значимое увеличение скорости выполнения теста «Встань и иди» для группы комбинированного лечения, но не было получено различий по общему баллу ККТ ОФФ.

В арсенале врачей сегодня имеются не только нативные формы витамина D, но и его активные метаболиты, которые широко применяются для лечения ОП. Так, по нашим данным, полученным в ходе анкетирования 1799 пациентов с ОП, было выявлено, что 25% из них принимали альфакальцидол в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиостеопоротическими препаратами [39]. Данный препарат имеет доказанное влияние не только на массу костной ткани, но и на другие детерминанты, определяющие риск переломов у этой категории больных, особенно пожилых лиц. Так, нативный витамин D нуждается в двойном гидроксилировании для превращения его в действующее вещество – D-гормон (1,25

● **Таблица 6.** Профилактика саркопении и остеосаркопении  
● **Table 6.** Prevention of sarcopenia and osteosarcopenia

Вмешательство	Эффект
<b>Здоровый образ жизни</b> (отказ от курения, ограничение потребления алкоголя)	Улучшается нервно-мышечная проводимость, снижается негативное влияние на пролиферацию остеобластов, улучшается всасывание кальция и витамина D
<b>Физические упражнения</b> Аэробные упражнения (ходьба, плавание, велосипед) 30–60 мин/день	Повышают общую выносливость, улучшают работу сердечно-сосудистой системы, способны увеличить площадь поперечного сечения мышечных волокон, повысить активность ферментов и митохондриальную активность, что увеличивает синтез белков, а также уменьшить содержание внутримышечного жира
Силовые упражнения, упражнения на сопротивление, степ (2–3 раза в неделю по 30 мин, 8–10 упражнений по 8–12 повторений)	Повышают мышечную массу и силу, синтез белков, увеличивают размер миофибрилл
<b>Пищевые добавки</b> Белок 1,0–1,2 г/кг/сут, возможно увеличение дозы до 1,5 г/кг/сут и выше при тяжелых заболеваниях и травмах, а также при регулярных физических нагрузках и упражнениях Креатин 5 г/сут	Отдельные исследования показали прирост мышечной массы, силы и улучшение физических возможностей, особенно в сочетании с физическими упражнениями
<b>Витамин D</b> Нативный (холекальциферол)  Активный метаболит (альфакальцидол)	Снижает риск падений, переломов и смертности. Нет достоверных данных о позитивном влиянии на массу, силу и функцию мышц. Улучшает минерализацию скелета, увеличивает мышечную силу и функцию, улучшает поддержание баланса тела, уменьшает как число падений, так и количество падающих лиц, снижает риск вертебральных и периферических переломов

дигидрохолекальциферол), который влияет на скелетную мускулатуру как на генетическом, так и на тканевом уровне. Даже при нормальном поступлении витамина D может возникать дефицит D-гормона, что наблюдается при тяжелых заболеваниях печени и почек, у людей, страдающих ожирением, гипертензией или хроническими воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, болезнь Крона, хроническая обструктивная болезнь легких), а также у пожилых лиц со сниженной скоростью клубочковой фильтрации менее 65 мл/мин. Так, в исследовании L. Dukas et al. было продемонстрировано, что снижение клиренса креатинина <65 мл/мин ассоциировалось с повышением риска переломов, связанных с падениями [40]. Авторы отметили факт снижения клиренса креатинина как независимый фактор риска падений, не связанный с мышечной силой и поддержанием баланса тела у пожилых людей с диагностированным ОП.

Альфакальцидол представляет собой активный метаболит холекальциферола, у которого уже имеется гидрокси-группа в положении  $1\alpha$  ( $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ ). Использование этого препарата позволяет миновать второй этап активации витамина  $\text{D}_3$  –  $1\alpha$ -гидроксилирование, которое происходит в почках, что важно при лечении пожилых больных, у которых отмечается естественное снижение функции почек, и взрослых лиц любого возраста, страдающих хроническими заболеваниями почек с развитием почечной остеодистрофии, вызванной нарушением метаболизма витамина  $\text{D}_3$ . При попадании в организм альфакальцидол гидроксилируется в печени под действием 25-гидроксилазы и превращается в D-гормон ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), который связывается с рецепторами витамина D в органах-мишенях, включая скелетную мускулатуру и нервные клетки. Использование аналогов D-гормона, например, альфакальцидола, может приводить к уменьшению резистентности к витамину D за счет его влияния на экспрессию и активацию рецепторов витамина D. Альфакальцидол стимулирует активную абсорбцию кальция и фосфатов, улучшает минерализацию скелета и способствует нормальному функционированию нервно-мышечной системы. Он опосредованно уменьшает влияние паратгормона на кость, а также снижает высвобождение провоспалительных цитокинов, которые частично повышены у пожилых людей и являются факторами, стимулирующими не только активацию остеокластов и костную резорбцию, но и истощение скелетных мышц [41]. На модели остеопороза у овариоэктомированных крыс было продемонстрировано, что пероральное применение альфакальцидола вызывает дозозависимую супрессию костной резорбции. Угнетение остеокластогенеза происходило за счет уменьшения пула предшественников остеокластов в костном мозге [42]. Кроме того, альфакальцидол, в отличие от эстрогенов и бисфосфонатов, не подавляет, а скорее стимулирует костеобразование. В исследовании на паратиреоидэктомированных крысах было доказано, что альфакальцидол оказывает прямое анаболическое действие на массу и прочность кости независимо от абсорбции кальция и супрессии паратгормона [43]. Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) доказали

свое позитивное действие на минеральную плотность костей, а также антипереломную активность в отношении как вертебральных, так и периферических переломов. Они могут использоваться как при первичном, так и при глюкокортикоидном ОП [44].

Аналоги D-гормона являются многообещающими кандидатами для проведения мероприятий, направленных на улучшение функции мышц и поддержание осанки, а также профилактику падений. Пожилой возраст ассоциируется с уменьшением экспрессии рецепторов витамина D в скелетных мышцах человека [45], что наводит на мысль о том, что связанное с возрастом снижение мышечной силы и функции и, вследствие этого, увеличение числа падений могут быть частично объяснены уменьшением количества или аффинности рецепторов витамина D и/или уменьшением уровня D-гормона в сыворотке крови. Как доказательство этого была выявлена положительная корреляция между мышечной силой, функцией и уровнем D-гормона в сыворотке крови у пожилых людей [46]. Биопсия мышечной ткани показала, что прием пациентами с ОП 1 мкг альфакальцидола ежедневно в течение от 3 до 6 мес. приводил к увеличению относительного числа и поперечного сечения быстрых мышечных волокон типа А, сопровождающемуся уменьшением количества быстрых волокон типа В. Клинически это сопровождалось значимым уменьшением времени, требующимся для того, чтобы пациенты могли одеться [47]. Прием альфакальцидола в течение 6 мес. приводил к увеличению мышечной силы четырехглавой мышцы бедра (тест силы изометрического разгибания колена) и функциональных возможностей (тест пройденного расстояния за 2 мин) у пожилых пациентов с дефицитом витамина D [48]. Исследование, проведенное среди пациентов с ревматоидным артритом и остеопенией, имевших уровень витамина D в пределах 49–59 нмоль/л и получавших 1 мкг альфакальцидола или 1000 МЕ нативного витамина D, показало значимое увеличение мышечной силы на 60% в группе альфакальцидола и лишь на 18% – в группе сравнения [49]. Рандомизированное клиническое исследование, проведенное в Швеции, продемонстрировало значимое уменьшение как числа падений на 54%, так и количества падавших лиц на 55% среди пожилых людей, получавших 1 мкг альфакальцидола и более 500 мг кальция ежедневно, по сравнению с группой плацебо [50]. Более выраженное влияние на риск падений было отмечено у пожилых людей со сниженной функцией почек (клиренс креатинина <65 мл/мин), у которых применение 1 мкг альфакальцидола в течение 36 нед. позволило его снизить на 71% [51]. Также L. Dukas et al. показали эффект приема альфакальцидола в течение 3 и 6 мес. на мышечную силу и поддержание баланса у пациентов с клиренсом креатинина <65 мл/мин. Уже через 3 мес. отмечалось значимое улучшение выполнения таких тестов, как «Встань и иди», «Подъем со стула» и «Тандем-тест», а через 6 мес. было зафиксировано не только дальнейшее улучшение их выполнения, но и достоверно увеличилось количество пациентов, которые смогли их выполнить. Кроме того, значительно уменьшилось количество падавших лиц на 48,1% и количество падений на 51,3% [52]. В ходе большого много-

центрового проспективного исследования, которое включало 2097 пациентов со сниженной костной массой, оценивалось влияние приема 1 мкг/сут альфакальцидола на мышечную силу, функцию, поддержание баланса и страх падений у участников до начала и через 6 мес. лечения. Успешное выполнение тестов на мышечную силу и функцию ассоциировалось со значимым снижением риска падений и периферических переломов. Среднее время выполнения тестов «Встань и иди» и «Подъем со стула» уменьшилось на 3 и 3,1 сек соответственно. Количество лиц, которые смогли выполнить «Тандем-тест», увеличилось с 36% до 58,6% ( $p < 0,0001$ ), а повышенный страх падений уменьшился у 74,4% пациентов. Частота побочных реакций на прием альфакальцидола составила 0,52%, в то же время не было зафиксировано ни одного случая серьезной нежелательной реакции, а также гиперкальциемии [53].

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение альфакальцидола повышает силу мышц и улучшает их функционирование, помогает поддерживать баланс тела, снижает страх падений, что ведет к снижению риска падений и переломов, а в конечном итоге – к улучшению качества жизни.

При саркопении делались попытки применения в качестве лекарственной терапии половых гормонов (тестостерона и эстрогенов), а также соматотропина. Тестостерон показал позитивное влияние как на мышечную силу, так

и на мышечную массу, но у пациентов пожилого возраста отмечалось повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, кроме того, у мужчин существует риск развития рака предстательной железы, а у женщин может возникнуть вирилизация. Эстрогены приводили к незначительному повышению мышечной массы при отсутствии влияния на функцию мышц, при этом у пожилых женщин увеличивался риск нежелательных событий, связанных с их приемом. Соматотропин приводил к увеличению мышечной массы, но не влиял на силу и функцию мышц.

В течение последних лет несколько новых лекарственных препаратов для лечения саркопении находятся на различных стадиях клинических испытаний. Это и антагонисты к миостатину (антитела к миостатину, ингибитор рецептора активина II), и селективный модулятор андрогеновых рецепторов, и активатор скелетного тропина, а также агонист грелина, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [54]. Тем не менее сегодня физические упражнения, потребление белка в достаточном количестве и витамин D остаются основой лечения саркопении. Для терапии остеосаркопении дополнительно применяются препараты, зарегистрированные для лечения ОП. Альфакальцидол может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с антирезорбтивными препаратами для профилактики потери костной ткани, переломов и саркопении.




Поступила/Received 03.03.2019



## АЛЬФА Д<sub>3</sub>-ТЕВА (АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ) – АКТИВНАЯ ФОРМА ВИТАМИНА D ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА<sup>1</sup>

## Альфа Д<sub>3</sub> Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ<sup>1</sup>



**0,25 мкг №30 и №60**

Для титрации дозировки<sup>1</sup>



**0,5 мкг №30 и №60**

Минимальная терапевтическая доза при остеопорозе<sup>1</sup>



**1 мкг №30**

Для лечения остеопороза и снижения риска его осложнений<sup>1,2</sup>



<sup>\*</sup> Под восстановлением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации костной ткани и повышения ее упругости, а также – стимуляция регенерации мышечных волокон, что способствует восстановлению утраченного мышечного тонуса. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Альфа Д<sub>3</sub>-Тева® 0,25/1 мкг и 0,5 мкг. 2. Под последствиями остеопороза понимаются падения и переломы. Остеопороз. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2016. Доступ от 11.02.2019. [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rec\\_osteopor\\_12.12.16.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf)

Альфа Д<sub>3</sub>-Тева® 0,25 мкг, 1 мкг, 0,5 мкг. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название: Альфа Д<sub>3</sub>-Тева®. Международное непатентованное название: альфакальцидол<sup>АБ</sup>. Лекарственная форма: капсулы<sup>АБ</sup>. Фармакотерапевтическая группа: витамин – кальцеево-фосфорного обмена регулятор<sup>АБ</sup>. Показания к применению: заболевания, вызванные нарушением обмена кальция и фосфора вследствие недостаточного эндогенного синтеза 1,25-дигидроксивитамина D<sup>Б</sup>, связанные с недостаточностью питания или всасывания<sup>АБ</sup>; гипопаратиреоз и остеодистрофия при хронической почечной недостаточности<sup>АБ</sup>; гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз<sup>АБ</sup>; рахит и остеомаляция<sup>АБ</sup>; синдром Фанкони (наследственный почечный ацидоз с нефрокальцинозом, поздним рахитом и адипозогенитальной дистрофией)<sup>АБ</sup>; почечный ацидоз<sup>АБ</sup>. Противопоказания: повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата<sup>АБ</sup>, в том числе к арахису<sup>АБ</sup>; гиперкальциемия<sup>АБ</sup>; гиперфосфатемия<sup>АБ</sup> (кроме гиперфосфатемии при гипопаратиреозе)<sup>АБ</sup>; гипермагниемия<sup>АБ</sup>; гипервитаминоз D<sup>АБ</sup>; детский возраст до 3 лет<sup>АБ</sup>, детский возраст до 12 лет<sup>АБ</sup>; беременность и период грудного вскармливания<sup>АБ</sup>; длительная иммобилизация<sup>АБ</sup>; туберкулез легких (активная форма)<sup>Б</sup>. Способ применения и дозы (полная информация – см. Инструкцию по применению): Внутрь, рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема; терапия может продолжаться от 2–3 месяцев до 1 года и более, продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально<sup>Б</sup>. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, однократно в сутки. Длительность курса лечения определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае и зависит от характера заболевания и эффективности терапии<sup>Б</sup>. Побочное действие: анорексия<sup>АБ</sup>, рвота<sup>АБ</sup>, изжога<sup>АБ</sup>, боль в животе<sup>АБ</sup>, тошнота<sup>АБ</sup>, сухость во рту<sup>АБ</sup>, ощущение дискомфорта в области эпигастрия<sup>АБ</sup>, запор<sup>АБ</sup>, диарея<sup>АБ</sup>, общая слабость<sup>АБ</sup>, утомляемость<sup>АБ</sup>, головная боль<sup>АБ</sup>, головокружение<sup>АБ</sup>, сонливость<sup>АБ</sup>, тахикардия<sup>АБ</sup>, кожная сыпь<sup>АБ</sup>, кожный зуд<sup>АБ</sup>, умеренные боли в мышцах<sup>АБ</sup>, костях<sup>АБ</sup>, суставах<sup>АБ</sup>, гиперкальциемия<sup>АБ</sup>, гиперкальциурия<sup>АБ</sup>, повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови<sup>АБ</sup>, витамин-D-зависимая токсичность<sup>АБ</sup>, незначительное повышение липопротеинов высокой плотности<sup>АБ</sup>, у пациентов с выраженными нарушениями функции почек возможно развитие гиперфосфатемии<sup>АБ</sup>. Срок годности: 3 года<sup>АБ</sup>. Условия отпуска из аптек: по рецепту<sup>АБ</sup>. Регистрационный номер: ЛСР-007813/10 (А), П N012070/01 (Б). С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в Инструкции по применению. А. Альфа Д<sub>3</sub>-Тева® 0,5 мкг, Б. Альфа Д<sub>3</sub>-Тева® 0,25, 1 мкг.

Отпускается по рецепту.  
Предназначено для информирования специалистов здравоохранения.  
Не предназначено для демонстрации пациентам.

ООО «Тева»  
Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35,  
тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35  
[www.Teva.ru](http://www.Teva.ru)

РЕКЛАМА  
ALPD-RU-00175-DOK-PHARM



- Rosenberg I. Summary comments. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989;50:1231–1233.
- Schaap L.A., van Schoor N.M., Lips P. et al. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the longitudinal aging study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73:1199–204.
- Malmstrom T.K., Miller D.K., Simonsick E.M. et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7:28–36.
- Bahat G., Ilhan B. Sarcopenia and the cardio-metabolic syndrome: a narrative review. *Eur Geriatr Med.* 2016;6:220–25.
- Bone A.E., Heppgul N., Kon S. et al. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis.* 2017;14:85–99.
- Chang K.V., Hsu T.H., Wu W.T. et al. Association between sarcopenia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:1164.e7–64.e15.
- Dos Santos L., Cyrino E.S., Antunes M. et al. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8:245–50.
- Steffl M., Bohannon R.W., Sontakova L. et al. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:835–45.
- De Buyser S.L., Petrovic M., Taes Y.E. et al. Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men. *Age Ageing.* 2016;45:602–8.
- Antunes A.C., Araujo D.A., Verissimo M.T. et al. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study. *Nutr Diet.* 2017;74:46–50.
- Steffl M., Sima J., Shiells K. et al. The increase in health care costs associated with muscle weakness in older people without long-term illnesses in the Czech Republic: results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Clin Interv Aging.* 2017;12:2003–07.
- Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older people. *Age Ageing.* 2010;39(4):412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
- Anker S.D., Morley J.E., von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):512–514. doi.org/10.1002/jcsm.12147.
- Shafiee G., Keshtkar A., Soltani A. et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord.* 2017;16:21. doi: 10.1186/s40200-017-0302-x.eCollection 2017.
- Landi F., Calvani R., Tosato M. et al. Impact of physical function impairment and multimorbidity on mortality among communityliving older persons with sarcopenia: results from the iSIRENTE prospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6:e008281. doi:10.1136/bmjopen-2015-008281.
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
- Beaudart C., McCloskey E., Bruyere O. et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016;16:170. doi: 10.1186/s12877-016-0349-4.
- Cesari M., Kritchevsky S.B., Newman A.B. et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:251–9. doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02126.x.
- Jones C.J., Rikli R.E., Beam W.C. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport.* 1999;70:113–9.
- Pavasini R., Guralnik J., Brown J.C. et al. Short physical performance battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016;14:215. doi.org/10.1186/s12916-016-0763-7.
- Vestergaard S., Patel K.V., Bandinelli S. et al. Characteristics of 400-meter walk test performance and subsequent mortality in older adults. *Rejuvenation Res.* 2009;12:177–84.
- Landi F., Onder G., Russo A. et al. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin Nutr.* 2014;33:539–44.
- Binkley N., Buehring B. Beyond FRAX: It's time to consider 'sarco-osteopenia'. *J Clin Densitom.* 2009;12(4):413–16.
- Huo Y.R., Suriyaarachchi P., Gomez F. et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(4):290–95.
- Demontiero O., Boersma D., Suriyaarachchi P. et al. Clinical outcomes of impaired muscle and bone interactions. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2014;12:86–92. doi: 10.1007/s12018-014-9164-7.
- Mera P., Laue K., Ferron M. et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise. *Cell Metab.* 2016;23(6):1078–1092. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.004.
- Tagliaferri C., Wittrant Y., Davicco M.J. et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev.* 2015;21:55–57. doi: 10.1016/j.arr.2015.03.002.
- Hassan E.B., Duque G. Osteosarcopenia: A new geriatric syndrome. *Aust Fam Physician.* 2017 Nov;46(11):849–853.
- Beaudart C., Dawson A., Shaw C. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporos Int.* 2017;28:1817–1833. doi: 10.1007/s00198-017-3980-9.
- Hickson M. Conference on 'Nutrition and age-related muscle loss, sarcopenia and cachexia' Symposium 3: Nutrition for prevention and interventions for sarcopenia and cachexia Nutritional interventions in sarcopenia: a critical review. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2015;74:378–386. doi:10.1017/S0029665115002049.
- Bauer J., Biolo G., Cederholm T., Cesari M., Cruz-Jentoft A.J., Morley J.E. et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE study group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):542e59. http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021.
- Gerdhem P., Ringsberg K.A., Obrant K.J., Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OpRA Study of Elderly Women. *Osteoporos. Int.* 2005;16(11):1425–1431.
- Nakamura K., Oshiki R., Hatakeyama K. et al. Vitamin D status, postural sway, and the incidence of falls in elderly community-dwelling Japanese women. *Arch. Osteoporos.* 2006;1:21–27.
- Udowenko M., Trojan T. Vitamin D: extent of deficiency, effect on muscle function, bone health, performance, and injury prevention. *Conn Med.* 2010 Sep;74(8):477–80.
- Jackson C., Gaugris S., Sen S.S., Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM.* 2007;100(4):185–192.
- Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B., Orav J.E., Stuck A.E., Theiler R., Wong J.B., Egli A., Kiel D.P., Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009 Oct 1;339:b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692.
- Bunout D., Barrera G., Leiva L. et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol.* 2006;41:746–752. doi:10.1016/j.exger.2006.05.001.
- Binder E.F. Implementing a structured exercise program for frail nursing home residents with dementia: issues and challenge. *JAPA.* 1996;3(4):383–395. doi:10.1123/japa.3.4.383.
- Торопова Н.В., Никитинская О.А. Остеопороз в реальной клинической практике: фокус на альфакальцитрол. *Фарматека.* 2016;19(332):36–41. [Торопова Н.В., Никитинская О.А. Osteoporosis in real clinical practice: focus on alfacalcidol. *Pharmacy [Farmateka].* 2016;19(332):36–41. (In Russ.)]
- Dukas L., Schacht E., Runge M. Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2010;21(7):1237–1245.
- Schacht E., Richey F., Reginster J.Y. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* 2005;5(3):273–284.
- Shibata T., Shira-Ishi A., Sato T., Masaki T., Sasaki A., Masuda Y., Hishiya A., Ishikura N., Higashi S., Uchida Y., Saito M., Ito M., Ogata E., Watanabe K., Ikeda K. Vitamin D hormone inhibits osteoclastogenesis in vivo by decreasing the pool of osteoclast precursors in bone marrow. *J Bone Miner Res.* 2002;17:622–629.
- Shiraishi A., Higashi S., Okawa H., Ogata E. The effect of 1-(OH)D3 on bone metabolism in parathyroidectomized rats with continuous PTH infusion. *Osteoporos. Int.* 1997;7(Suppl.2):35.
- Richey F., Ethgen O., Bruyere O., Reginster J.-Y. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int.* 2004;15:301–310.
- Bischoff-Ferrari H.A., Borchers M., Gudat F., Dürmüller U., Stähelin H.B., Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res.* 2004;19:265–269.
- Dukas L., Schacht E., Bischoff H.A. Better functional mobility in community dwelling elderly is related to D-hormone serum levels and to a daily calcium intake. *J. Nutrition Health and Aging.* 2005;9:347–351.
- Sørensen O.H., Lund B., Saltin B. et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci.* 1979;56:157–161.
- Verhaar H.J.J., Samson M.M., Jansen P.A.F., de Vreede P.L., Manten J.W., Duursma S.A. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging Clin Exp Res.* 2000;12:455–460.
- Scharla S.H., Schacht E., Bawey S., Kamilli I., Holle D., Lempert U.G. Pleiotropic effects of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum.* 2003;23:268–274.
- Dukas L., Bischoff H.A., Lindpaintner L.S., Schacht E., Birkner-Binder D., Damm T.N., Thalmann B., Stähelin H.B. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:230–236.
- Dukas L., Schacht E., Mazon Z., Stähelin H.B. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteoporos. Int.* 2005;16:198–203.
- Dukas L., Schacht E., Runge M., Ringe J.D. Effect of a six-month therapy with alfacalcidol on muscle power and balance and the number of fallers and falls. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(8):519–25. doi: 10.1055/s-0031-1296321.
- Schacht E., Ringe J.D. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. *Rheumatol Int.* 2012 Jan;32(1):207–15. doi: 10.1007/s00296-010-1607-y.
- Morley J.E. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(4):319–33. doi: 10.1007/s00223-015-0022-5.