

Н.В. ТОРОПЦОВА, д.м.н., ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

НУЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D:

АРГУМЕНТЫ ЗА И ПРОТИВ

Сегодня известно, что кальций и витамин D являются одними из важнейших факторов здорового состояния организма в целом. Сбалансированное поступление кальция и витамина D является основой формирования и поддержания здоровой костной ткани, а недостаток этих веществ является фактором риска развития остеопороза и переломов.

Ключевые слова: остеопороз, переломы, кальций, витамин D, Кальцемин Адванс

Например, кальций – это неорганический элемент костной ткани, входящий в состав гидроксиапатита и определяющий ее прочность. Скелет представляет собой депо этого элемента в организме. В то же время очень небольшое – менее 1%, количество кальция находится в других тканях и внеклеточной жидкости, где он играет ключевую роль в ряде таких основных функций организма, как деление и дифференцировка клеток, проведение нервных импульсов, сокращение и расслабление гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры, выработка и эффекты некоторых гормонов и ферментов, в системе свертывания крови. Участие кальция в столь разнообразных процессах объясняется его универсальной функцией – он осуществляет передачу и реализацию биологического сигнала в клетках разных типов.

В теле человека содержится около килограмма кальция, но он не синтезируется в нем, а поступает извне с продуктами питания, в основном из молочных продуктов, в которых он содержится не только в максимальных количествах, но и в форме более легкой для транспорта и всасывания в кишечнике. Необходимо учитывать, что реальное потребление кальция с пищей в последние годы достаточно низкое, особенно среди лиц пожилого возраста, что связано с уменьшением содержания лактазы в желудочном соке и связанной с этим непереносимости молочных продуктов. В исследовании, проведен-

ном в 9 европейских странах, установлено, что женщины в постменопаузе потребляли с пищей в среднем 744 мг кальция в сутки и только 6% из обследованных – 1 300 мг кальция [1]. Аналогичные данные получены в США, где 90% женщин в постменопаузе в возрасте старше 50 лет потребляют кальция менее 1 200 мг в день [2]. Изучение потребления кальция среди жителей 6 регионов России (около 4 500 опрошенных) в возрасте старше 50 лет показало, что в среднем с продуктами питания женщины получают 683 ± 231 мг, а мужчины – 635 ± 276 мг кальция в сутки. При этом обнаружено, что более 70% обследованных лиц потребляли с пищей ежедневно менее половины нормы, требуемой по возрасту, что явно недостаточно для поддержания прочности кости [3].

Витамин D принимает активное участие в регуляции процессов всасывания кальция в кишечнике и экскреции его почками. Так, взаимодействие активного метаболита витамина D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ с его рецепторами, находящимися в кишечнике, повышает кишечную абсорбцию кальция до 40%. В то же время эффекты витамина D, связанные с состоянием костной ткани, многообразны: так, были получены доказательства наличия у него анаболического эффекта – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ стимулирует экспрессию факторов роста (ТФР- β и ИФР), что увеличивает пролиферацию и дифференцировку остеобластов – клеток, формирующих костную ткань, происходит ускорение синтеза коллагена I типа и белков костного матрикса [4, 5]. Другой его метаболит $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ имеет важное значение для

заживления микропереломов [6]. В то же время витамин D является регулятором образования паратгормона, а его недостаточность приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза, ведущего к увеличению костных потерь за счет активации остеокластогенеза. Таким образом, недостаточность витамина D ассоциируется с отрицательным кальциевым балансом и снижением минерализации костной ткани, что приводит к остеопении и повышению риска переломов.

Дефицит витамина D приводит к повышению риска падений вследствие развития мышечной слабости. Это связано с действием витамина D на мышечную функцию как за счет поддержания кальциевого гомеостаза ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулирует метаболизм кальция в мышечной ткани, контролируя процессы мышечного сокращения и расслабления), так и за счет прямого эффекта на рост и дифференцировку мышечных клеток. Кроме того, у лиц пожилого возраста снижается концентрация рецепторов витамина D в мышечной ткани, что также может объяснять ослабление силы мышц и повышение склонности к падениям. В проведенных исследованиях выявлена положительная корреляция между мышечной силой и концентрацией витамина D в крови [7, 8]. Исследования по изучению влияния назначения витамина D на риск падений противоречивы, но метаанализ 2009 г. подтвердил положительный эффект его добавок в отношении их предотвращения [9].

Недостаточность витамина D широко распространена в мире, при этом в солнечных странах, расположенных в Южной Европе (Италия, Испания) и Ближнего Востока (Турция, Иран, Ливан и др.), частота гиповитаминоза даже выше, чем в странах Северной Европы [10]. Обследование когорты женщин в постменопаузе, проживавших в Москве, показало, что около 65% лиц имели дефицит и гиповитаминоз D, при этом были отмечены значимые колебания уровня витамина D в зависимости от сезона взятия крови [11]. В то же время по рекомендации Европейского общества ESCEO концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ в крови, являющаяся одним из лучших клинических индикаторов достаточного поступления в организм витамина D, должна быть

не менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), а при высоком риске переломов и падений ее уровень должен быть не ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л) [12].

Дефицит витамина D обычно является результатом недостаточной инсоляции солнечными лучами или недостаточного поступления его с пищей. Из пищевых продуктов наиболее богаты им жирные сорта рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), а в растительных и молочных продуктах, и также в яйцах он содержится в небольшом количестве. Например, 100 мл молока содержит всего 2МЕ, один желток – 20 МЕ, 100 г сметаны – 50 МЕ.

■ Изучение потребления кальция среди жителей 6 регионов России (около 4 500 опрошенных) в возрасте старше 50 лет показало, что более 70% обследованных лиц потребляли с пищей ежедневно менее половины нормы, требуемой по возрасту, что явно недостаточно для поддержания прочности кости

Положительная роль дополнительного приема кальция и витамина D на снижение риска переломов была показана в нескольких метаанализах, которые продемонстрировали, что именно совместный их прием наиболее эффективен. Так, DIPART GROUP, проанализировав данные 7 рандомизированных исследований с общим количеством участников 68 500 человек, выявили снижение риска любых переломов на 8% (HR 0,92; 95% CI 0,86–0,99), а переломов бедра на 16% (HR 0,84; 95% CI 0,70–1,01) при комбинированном их приеме. В то же время в исследованиях, в которых доза витамина D была 400 МЕ, снижение риска переломов бедра составило даже 26% (HR 0,74; 95% CI 0,60–0,91). Однако применение только витамина D (400–800 МЕ) было неэффективно для профилактики переломов [13].

Еще один метаанализ продемонстрировал снижение риска переломов на 12% при комбинированном приеме, в то время как монотерапия витамином D также не подтвердила влияния на них (RR 1,03; 95% CI 0,84–1,26) [14]. Аналогичные данные

при одновременном назначении кальция и витамина D были получены и на риск падений. Так, метаанализ показал снижение риска падений на 17% (OR 0,83; 95% CI 0,72–0,93) при их совместном приеме по сравнению с плацебо [15].

■ Недостаточность витамина D ассоциируется с отрицательным кальциевым балансом и снижением минерализации костной ткани, что приводит к остеопении и повышению риска переломов

В последнее время были открыты дополнительные эффекты витамина D, не связанные с регулированием кальциевого гомеостаза. Большинство этих эффектов связано с влиянием витамина D на дифференцировку клеток и предотвращением их пролиферации. Обнаружено, что 1α -гидроксирование $25(\text{OH})\text{D}$ происходит во многих тканях. Внепочечно продуцированный $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ действует как аутокринный агент с клеточно-специфичными функциями, такими как ингибция клеточной пролиферации, стимуляция клеточной дифференциации и регуляции иммунитета. В то же время внепочечная 1α -гидроксилазная активность определяется локальными факторами, такими как цитокины и факторы роста, которые оптимизируют уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ для их клеточно-специфического действия. Внепочечная $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ - 1α -гидроксилазная активность зависит от сывороточного уровня $25(\text{OH})\text{D}$. Большинство биологических действий $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ происходит за счет взаимодействия с рецепторами витамина D (VDR), которые находятся на клеточных и ядерных мембранах, приводя к геномным и негеномным эффектам. Экспрессия рецепторов витамина D (VDR) выявлена в различных тканях и клетках: эпидермальных, гематopoэтических, иммунологических, во многих раковых клетках, определяя его паракринный эффект [16, 17].

Так, например, витамин D снижает пролиферацию опухолевых клеток, а также $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может индуцировать апоптоз и предотвращать ангиогенез, тем самым снижая выживаемость опухолевых

клеток [16, 18]. Эпидемиологические исследования показали, что уровень $25(\text{OH})\text{D}$ менее 20 нг/мл ассоциировался с повышением заболеваемости раком кишечника, предстательной и молочной желез, а также смертностью от них [19–23]. Кроме того, получены данные о положительном влиянии у постменопаузальных женщин ежедневного приема витамина D и кальция на риск возникновения рака любой локализации. Было отмечено снижение риска развития онкологического заболевания на 77% при совместном их приеме, в то время как один витамин D снижал риск рака только на 35% [24, 29].

Метаанализ исследований по изучению влияния витамина D на развитие колоректального рака показал, что повышение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови на каждые 20 нг/мл снижал вероятность возникновения рака более чем на 40% (OR 0,57; 95% CI 0,43–0,76) [25]. Freedman D.M. с соавт. сообщили о снижении смертности вследствие колоректального рака у лиц обоего пола при уровне витамина D в крови 80 нмоль/л и выше по сравнению с теми, у кого показатель $25(\text{OH})\text{D}$ был ниже 50 нмоль/л [26]. Прием кальция также связан со снижением риска рака и аденом толстой кишки, что и было показано в нескольких исследованиях [27, 28]. В то же время следует заметить, что влияние приема комбинации кальция и витамина D на снижение риска рака толстой кишки не было подтверждено во всех РКИ.

Риск рака молочной железы также ассоциировался с недостаточностью витамина D. Так, в исследовании NHANES III, в котором женщины наблюдались в течение 9 лет, было выявлено снижение показателей смертности, связанных с раком молочной железы, на 72% (HR 0,28; 95% CI 0,08–0,93) у лиц с уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ выше 62 нмоль/л [26]. Метаанализ 7 наблюдательных исследований показал более низкий риск заболеть этим видом рака среди женщин, имевших более высокие показатели $25(\text{OH})\text{D}$ (OR=0,57; 95% CI 0,43–0,76). Как и в случае рака толстой кишки, риск рака молочной железы уменьшался на фоне приема кальция. Так, когортное исследование NHS US по проспективному наблюдению за здоровьем медицинских сестер

(средний возраст 47 лет) продемонстрировало снижение риска развития рака молочной железы у тех женщин, которые потребляли в среднем 1 000–1 250 мг кальция, по сравнению с лицами, потреблявшими менее 500 мг в сутки (RR 0,75; 95% CI 0,55–0,99), однако достоверные данные были получены только для женщин в перименопаузе [29].

Кроме того, витамин D является потенциальным иммуномодулятором. Повышение продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ приводит к синтезу кателицидина – белка, ответственного за разрушение микобактерий туберкулеза и других инфекционных агентов.

Имеются также данные о том, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и его аналоги ингибируют развитие некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как экспериментальный аллергический энцефаломиелит, множественный склероз, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), тиреоидит, воспалительные заболевания кишечника, диабет 1-го типа [30].

Было обнаружено, что болезнь Крона чаще развивалась у людей, живших в северных широтах, а пациенты с этим заболеванием имели уровень $25(\text{OH})\text{D}$ ниже [31,32]. Подобные данные получены и относительно СКВ. Среди пациентов с СКВ также выявлен достоверно более низкий уровень витамина D как у вновь заболевших, так и у длительно болеющих [33]. Среди обследованных лиц, страдающих РА, 61% больных были с недостаточностью витамина D, при этом уровень $25(\text{OH})\text{D}$ негативно коррелировал с DAS 28 (-0,38), болью (-0,49) и HAQ (-0,54) ($p < 0,01$) [34].

Данные пяти наблюдательных исследований применения витамина D у детей продемонстрировали, что у лиц, принимавших регулярно добавки витамина D, было получено снижение риска развития диабета 1-го типа на 30% (OR = 0,71; 95% CI 0,6–0,84) [35].

Среди положительных эффектов дополнительного приема витамина D и кальция можно отметить также и снижение риска развития диабета 2-го типа среди лиц со сниженной толерантностью к глюкозе, что было показано в наблюдательных проспективных исследованиях. Кроме того, было обнаружено, что дефицит витамина D повышал инсулинорезистентность, приводил к снижению продук-

ции инсулина, что ассоциировалось также с развитием сахарного диабета 2-го типа [36].

В последние годы широко обсуждается вопрос о возможных нежелательных явлениях при дополнительном приеме кальция, особенно говорят об осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы. В то же время есть данные, подтверждающие повышение риска развития артериальной гипертензии на фоне низкого приема кальция, что было представлено в систематическом обзоре AHRQ [28].

В 2008 г. Bolland M.J. с соавт. сообщили об увеличении риска инфаркта миокарда в 2,12 раза (95% CI 1,01–4,47, $p = 0,047$) у здоровых постменопаузальных женщин, принимавших кальций в течение 5 лет [37]. Когда из национальной базы данных Новой Зеландии в анализ были добавлены случаи инфаркта миокарда, которые произошли, но не были сообщены участниками исследования, то риск этого осложнения оказался более низким и статистически недостоверным [RR 1,49; 95% CI 0,86–2,57, $p = 0,16$]. В то же время в этом исследовании не было получено достоверного увеличения риска инсультов и случаев внезапной смерти.

■ Отмечено снижение риска развития онкологического заболевания на 77% при совместном приеме кальция и витамина D, в то время как один витамин D снижал риск рака только на 35%

В 2010 г. те же авторы представили метаанализ 15 исследований, в котором также было получено увеличение риска инфаркта миокарда в 1,27 раза (95% CI 1,01–1,59, $p = 0,038$), а повышение риска инсультов, внезапной смерти и всех сердечно-сосудистых событий было недостоверным [38].

Противоположные результаты были представлены в проспективном 5-летнем исследовании по изучению влияния дополнительного приема кальция на риск ССЗ с последующим 4,5-летним наблюдением после его окончания, которое продемонстрировало отсутствие увеличения риска ССЗ и смертности при приеме 1 200 мг кальция пожилыми женщинами [39].

Еще один метаанализ 17 исследований, проведенный Wang L. с соавт. [40], не показал повышения риска ССЗ (RR 1,14; 95% CI, 0,92–1,41) при дополнительном приеме 600–1 200 мг кальция в день в течение 2–5 лет в дополнение к примерно 900 мг кальция, получаемого с пищей. Риск ССЗ составил 0,90 (95% CI, 0,77–1,05) при дополнительном приеме только витамина D (400–1 000 МЕ/день), а при комбинированном приеме он составил 1,04 (CI, 0,92–1,18).

■ **12-месячное исследование по профилактике остеопороза у женщин в постменопаузе, проведенное в ФГБУ «НИИР» РАМН совместно с Институтом геронтологии НАМН Украины, продемонстрировало стабильное состояние минеральной плотности костной ткани и снижение болевого синдрома в позвоночнике на фоне приема препарата Кальцецин Адванс**

Rejnmark L. с соавт. провели метаанализ влияния препаратов витамина D и кальция на показатели смертности и обнаружили, что у пожилых пациентов комбинированная терапия ассоциирована со снижением смертности, чего не было отмечено при монотерапии витамином D [41]. Прием дополнительного кальция в виде фармакологических добавок не связан с повышением показателей смертности, если он не назначался лицам с пищевым потреблением кальция более 1 400 мг/сут [42].

Еще одно нежелательное явление, которого всегда опасаются врачи – это риск мочекаменной болезни при приеме препаратов кальция. В 2008 г. был представлен систематический обзор 14 исследований, в большинстве которых не было выявлено повышения риска камнеобразования при высоком потреблении кальция, даже в некоторых исследованиях отмечалась обратная корреляция между ними [43].

В 2012 г. опубликовано заключение экспертной комиссии EFSA, в котором написано, что рандомизированные исследования, целью которых служило

бы изучение влияния дополнительного приема кальция на риск ССЗ, не проводились, а по результатам крупных проспективных когортных исследований в целом потребление кальция до 2 000 мг в день с пищей и в виде добавок не ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. По заключению экспертов, связи между длительным приемом кальция с пищей или в виде препаратов и повышенным риском нефролитиаза, сердечно-сосудистых заболеваний или рака предстательной железы не выявлено. В настоящее время нет данных, которые потребовали изменить верхний допустимый уровень потребления кальция, составляющий 2 500 мг/сут. [44].

В заключение следует отметить, что оптимальным вариантом для восполнения дефицита кальция и витамина D являются комбинированные препараты, т. к. каждый из компонентов необходим для полноценного проявления эффекта другого. Кроме того, соединение в одной таблетке двух действующих веществ является одним из способов преодоления низкой приверженности лечению.

Среди комбинированных препаратов, применяемых в нашей стране, следует отметить Кальцецин Адванс, который наряду с кальцием и витамином D содержит еще и ряд микроэлементов, таких как магний, цинк, медь, марганец и бор. Имеются данные, что применение этих микроэлементов позволяет как улучшить минерализацию скелета, так и влиять на выработку органического компонента кости. Так, например, магний активизирует функцию остеобластов, усиливает поступление и удержание кальция в костной ткани, принимает участие в росте и стабилизации кристалла гидроксиапатита, в то же время он повышает чувствительность органов-мишеней к ПТГ и витамину D, стимулирует действие кальцитонина. Дефицит цинка приводит к нарушению метаболизма белка в кости, т. к. является кофактором щелочной фосфатазы и коллагеназы, кроме того, он – основной регулирующий фактор уровня инсулиноподобного фактора роста – 1. Медь регулирует синтез коллагена, за счет чего влияет на механическую прочность костной ткани. Марганец принимает участие в синтезе протеогликанов органического матрикса, а бор уменьшает

экскрецию кальция с мочой. Кроме того, одним из достоинств данного препарата является то, что в его состав входят две соли кальция – карбонат и цитрат, что позволяет улучшить биоусвояемость этого элемента. В то же время прием цитрата кальция снижает риск развития камней в мочевой системе благодаря улучшению коллоидного состояния мочи.

12-месячное исследование по профилактике остеопороза у женщин в постменопаузе, проведен-

ное в ФГБУ «НИИР» РАМН совместно с Институтом геронтологии НАМН Украины, продемонстрировало стабильное состояние минеральной плотности костной ткани и снижение болевого синдрома в позвоночнике на фоне его приема. Не было выявлено повышения риска развития мочекаменной болезни, а анализ нежелательных явлений показал достаточно хорошую переносимость и безопасность Кальцемина Адванс [45].



ЛИТЕРАТУРА

1. 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 // Osteoporosis Int. 2006. №17. S101.
2. 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 // Osteoporosis Int. 2006. №17. S104.
3. Никитинская О.А., Торощова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии // Фарматека. 2012. №6. С. 90–93.
4. Seino Y., Ishizuka S., Shima M., Tanaka H. Vitamin D in bone formation // Osteoporosis Int. 1993. №3. P. 196–198.
5. van Driel M., Pols H.A.P., van Leeuwen J.P.T.M. Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites // Curr. Pharm. Des. 2004. №10. P. 2535–2555.
6. Yamato H., Okazaki R., Ishii T. et al. Effect of 24R, 25-dihydroxyvitamin D₃ on the formation and function of osteoclastic cells // Calcif. Tissue. Int. 1993. №52. P. 255–260.
7. Visser M., Deeg D.J., Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. №88(12). P. 5766–5772.
8. 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. Nutr. Health Aging. 2005. №9(5). P. 347–351.
9. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ. 2009. №339. doi:10.1136/bmj.b3692
10. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2007. №103(3–5). P. 620–625.
11. Торощова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Новый взгляд на профилактику остеопороза: фокус на Кальций-Д3 Никомед // Современная ревматология. 2007. №1. С. 64–68.
12. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L. et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 Recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Curr. Med. Res. Opin. 2013. №29(4). P. 1–9.
13. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. The DIPART Group // BMJ. 2010. №340.
14. Chung M., Lee J., Terasawa T. et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. 2011. №155. P. 827–838.
15. Murad M.H., Elamin K.B., Abu Elnour N.O. et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. №96. P. 2997–3006.
16. Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands // Endocr. Rev. 2005. №26. P. 662–687.
17. Mathieu C., Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents // Trends Mol. Med. 2002. №8. P. 174–179.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.