

О.А.НИКИТИНСКАЯ, к.м.н., Н.В.ТОРОПЦОВА, д.м.н., Л.И.БЕНЕВОЛЕНСКАЯ, д.м.н., профессор,
Институт ревматологии РАМН, Москва

Роль кальция и витамина Д

В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА И СВЯЗАННЫХ С НИМ ПЕРЕЛОМОВ

Остеопороз (ОП) — одно из наиболее серьезных и часто встречающихся заболеваний, особенно среди женщин, ассоциирующееся с нетрудоспособностью и смертностью. Переломы на фоне ОП у женщин случаются чаще, чем инфаркт миокарда, инсульт, рак молочной железы [1], а с возрастом отмечается увеличение частоты переломов как у женщин, так и у мужчин. Вероятность возникновения перелома в течение жизни у женщин составляет 47% и 22% — у мужчин [2]. При ОП чаще происходят переломы позвонков, бедренной кости, запястья, реже — переломы таза, ребер, плечевой и берцовых костей. Помимо проблем, связанных с нетрудоспособностью и смертностью, переломы, вызванные ОП, влекут за собой большие экономические затраты. В Швейцарии, например, ежегодная стоимость госпитализации по поводу переломов в 1,5—3 раза выше, чем по поводу таких распространенных и серьезных заболеваний, как хронические заболевания легких, инсульт, рак молочной железы и инфаркт миокарда [3]. В Бельгии стоимость оказания медицинских услуг (во время госпитализации и в течение года после выписки) пациентам с переломом бедра в 3 раза выше, чем их ровесникам, не имевшим переломов [4].

Переломы снижают качество жизни пациентов, ограничивают их физические возможности. До 20% больных после перелома бедра в дальнейшем нуждаются в постороннем уходе. Как показало одно из исследований, смертность среди пациентов, перенесших в течение года перелом бедренной кости, была в 3 раза выше по сравнению с пациентами (сходными по возрасту и состоянию здоровья) без перелома (19% и 3% соответственно) [5]. Кроме того, в течение первого года после перелома бедра риск возникновения новых переломов различной локализации увеличивается на 10%, а второго перелома бедра — на 2—8% [6,7].

Переломы позвонков сопровождаются хроническими болями в спине, уменьшением роста, ограничением подвижности, а также нарушением функции дыхания, что так же, как и переломы бедра, влечет за собой снижение функциональной активности и качества жизни больных. Риск повторного перелома позвонка в течение года составляет 19% [8], а риск возникновения перелома бедра у таких пациенток в течение последующих 3—4 лет возрастает в 2—4 раза [9].

Учитывая вышесказанное, становится понятной необходимость профилактики и лечения ОП, важной составной частью которых является адекватное потребление кальция и витамина Д, необходимых для поддержания здорового баланса в кости и предупреждения переломов.

На протяжении всей жизни человеку постоянно требуется кальций (Са). Следует помнить, что потребности в Са у детей с возрастом постоянно увеличиваются, достигая максимума в возрасте формирования пика костной массы, т.е. в 20 лет. Следующими важными этапами являются периоды беременности, лактации, наступление менопаузы и старение организма, что вновь требует увеличения поступления Са с пищей до 1200—1500 мг в день.

Полноценное потребление Са в детстве и подростковом возрасте является наиболее важным фактором для достижения оптимальной массы костей и их размера, а недостаток его в период роста приводит к снижению пика костной массы, что может стать причиной повышенного риска переломов, даже у молодых. Есть данные, подтверждающие, что минеральная плотность кости (МПК) взрослых женщин находится в прямой зависимости от потребления молока в детстве и юности, а прироста пика костной массы и МПК до 10% можно достичь за счет достаточного потребления Са в детском возрасте, что в дальнейшем позволит снизить риск переломов бедренной кости на 25—50%.

Основной источник Са — это молоко и молочные продукты, в которых он содержится не только в максимальных количествах, но и в форме более легкой для транспорта и всасывания в кишечнике. Считают, что биодоступность Са пищи составляет

около 30% при высокой индивидуальной вариабельности этой величины. Необходимо учитывать, что реальное потребление Са с пищей в последние годы снижается из-за стремления населения придерживаться низкокалорийной и низкохолестериновой диеты. Потребление Са значительно варьирует в зависимости от традиций питания той или иной страны. Например, потребление Са в Таиланде составляет менее 300 мг на человека в день, в то время как в Ирландии среднее потребление Са выше 1200 мг в сутки на человека [10]. В исследовании, проведенном в 9 европейских странах, установлено, что женщины в постменопаузе потребляли с пищей в среднем 744 мг Са в сутки и только 6% обследованных ежедневно получали из пищи 1300 мг [11]. Аналогичные данные получены в США, где 90% женщин в постменопаузе в возрасте старше 50 лет потребляют Са менее 1200 мг в день. В России, по данным ГУ Института ревматологии, среднее потребление пищевого Са среди женщин в возрасте 45—69 лет составило 705 мг в день.

При планировании мер профилактики ОП необходима оценка суточного потребления Са. При недостаточности его в пище рекомендуется изменить пищевой режим или дополнительно принимать препараты кальция. Карбонат кальция содержит наибольший процент элементарного Са (40%), затем идет цитрат кальция (21%), далее по нисходящей — глицерофосфат кальция (19%), лактат кальция (13%) и глюконат кальция (9%). Всасывание Са затруднено при сниженной секреторной активности желудка, именно поэтому препараты кальция рекомендуется принимать во время еды — тогда абсорбция несколько выше.

По имеющимся данным, предпочтителен прием препаратов кальция в вечернее время, в связи с циркадианным ритмом кальциевого обмена, хотя есть исследования, показывающие, что прием утренней и вечерней дозы Са оказывает сходный эффект на секрецию паратиреоидного гормона и на величину ионизированного Са в сыворотке крови. Кроме того, для улучшения всасывания кальция следует избегать его приема с пищей, влияющей на его абсорбцию, и соблюдать водный режим для уменьшения такого побочного действия, как запор. Необходимо помнить, что пациентам с мочекаменной болезнью предпочтительнее назначать цитрат кальция, который не влияет на процесс нефролитиаза. К настоящему времени многочисленные исследования продемонстрировали, что добавки Са, не превышающие 1500 мг/сут., не повышают риск камнеобразования, и наоборот, потребление низких доз способствует образованию конкрементов. Протективный эффект Са возможно объясняется тем,

что он связывает оксалаты и фосфаты в кишечнике, предотвращая их избыточную экскрецию с мочой.

Витамин Д принимает непосредственное участие в регуляции процессов ремоделирования кости, всасывания Са в кишечнике и экскреции его почками.

Гиповитаминоз Д ассоциируется с отрицательным кальциевым балансом, снижением минерализации костной ткани, а также мышечной слабостью, болями в спине. Дефицит витамина Д обычно является результатом недостаточной инсоляции (с чем и связан сезонный дефицит) или недостаточного поступления его с пищей. Из пищевых продуктов наиболее богаты витамином Д жирные сорта рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), а в молочных продуктах и яйцах его содержание невелико.

Потеря МПК у пожилых людей нередко связана с вторичным гиперпаратиреозом, который частично может быть объяснен недостаточностью витамина Д. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови, необходимый для поддержания нормального уровня паратиреоидного гормона, колеблется от 50 до 120 нмоль/л. Оптимальным считается уровень 25(ОН)D не менее 75 нмоль/л, т. к. именно эта концентрация витамина Д оказывает влияние на снижение риска переломов у пожилых мужчин и женщин [13].

Так, по данным недавнего международного исследования, около 64% женщин с диагностированным ОП имели уровень 25(ОН)D ниже 75 нмоль/л. А по данным национальной службы здравоохранения США, только 31% белых американцев в возрасте от 20 до 49 лет, менее 9% населения более старшего возраста, а также еще более незначительная часть взрослых американцев мексиканского и африканского происхождения имели в сыворотке крови уровень 25(ОН)D 90 нмоль/л и более, а у одной трети всех обследованных уровень витамина Д достигал 75 нмоль/л. Наиболее часто низкий уровень витамина Д встречался у пожилых лиц, а также у жителей северных широт.

При изучении уровня витамина Д у женщин в постменопаузе, проживающих в Москве, нами было установлено, что средний уровень 25(ОН)D составил 45,5 нмоль/л, при этом около 65% женщин имели выраженный гиповитаминоз Д. Были также отмечены значимые колебания уровня витамина Д в зависимости от сезона взятия крови: в декабре — марте его концентрация составила 41,4 нмоль/л и была достоверно ниже, чем в августе—октябре — 60,6 нмоль/л ($p < 0,0001$).

■ **Однократный прием Са не должен превышать 600 мг.**

■ **Витамин Д увеличивает всасывание Са в ЖКТ на 50—80%.**

Среди пожилых жителей Уральского региона преобладали лица с умеренным (45%) и легким (53%) гиповитаминозом Д. Средний уровень 25(ОН)D составил в этой группе обследованных 28,1 нмоль/л, при этом с увеличением возраста отмечено достоверное его снижение в сыворотке крови.

Таким образом, многочисленные исследования показали, что имеется повсеместная недостаточность витамина Д, а т. к. поступление извне (с пищей или путем выработки в коже при инсоляции) достаточно мало, то требуется его дополнительное назначение для предотвращения костных потерь.

В настоящее время ведется дискуссия по поводу рекомендуемых доз Са и витамина Д для профилактики ОП и связанных с ним переломов. Умеренное положительное влияние Са и витамина Д на МПК считается доказанным, а эффективность в отношении снижения риска переломов требует дальнейшего изучения. Известны работы, где показано, что прием Са и витамина Д по отдельности не приводит к снижению риска переломов. В течение последних 2-х лет были опубликованы 4 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) и два мета-анализа. В первом исследовании RECORD [14] оценивался риск повторных переломов на фоне приема 1000 мг Са и 800 МЕ витамина Д (по отдельности и в комбинации) у 5200 человек в возрасте 70 лет и старше в сравнении с плацебо. Результаты показали отсут-

■ **Уровень 25(ОН)D в крови более 75 нмоль/л снижает риск переломов.**

ствие влияния на частоту возникновения переломов бедра и других периферических переломов, т. к. через 2 года число вновь развившихся переломов было одинаковым во всех группах сравнения. В другом исследовании, проведенном на уровне первичного звена здравоохранения в Великобритании и охватившем 3300 пожилых женщин (70 лет и старше) с одним и более факторами риска ОП, также не было получено подтверждения влияния 2-летнего ежедневного приема аналогичных доз Са и витамина Д на снижение риска переломов при низком уровне травмы (OR 1,01 [95% ДИ 0,71–1,43]) и, в частности, перелома шейки бедра (OR 0,75 [95% ДИ 0,31–1,78]) [15]. В еще одном РКИ, являвшемся частью исследования Women's Health Initiative (WHI), через 7 лет наблюдения не было получено статистически достоверного снижения риска перелома бедра среди женщин в возрасте 50–79 лет, принимав-

ших 1000 мг Са и 400 МЕ витамина Д по сравнению с группой плацебо [16].

Отсутствие влияния терапии на частоту переломов в этих исследованиях может быть связано со следующими причинами. Во-первых, с низким уровнем приверженности лечению, т. к. известно, что только половина больных придерживалась рекомендаций врача. Во-вторых, не было известно,

имелся ли дефицит витамина Д у данных пациентов. Например, только у 1,1% пациентов был известен уровень витамина Д в начале наблюдения в исследовании RECORD. В-третьих, т. к. в этих исследованиях пациенты были информированы

о важности дополнительного приема Са и витамина Д, то в группе контроля нельзя было исключить самостоятельный прием добавок кальция и витамина Д. В-четвертых, в последнем из приведенных РКИ, давалась низкая доза витамина Д для пожилых пациентов — 400 МЕ в день, а критерием отбора в данное исследование служили не низкая МПК и факторы риска ОП, а только наличие постменопаузы. Анализ результатов исследования RECORD также показал, что вторичная профилактика ОП препаратами кальция и витамина Д малоэффективна при отсутствии активной антирезорбтивной терапии. Применение этой же комбинированной терапии у женщин без ОП и риска гиповитаминоза Д, а также при нормальном потреблении Са с пищей у женщин в постменопаузе тоже неэффективно.

В мета-анализе, опубликованном в 2005 г. [17], основанном на 7 РКИ с общим количеством участников 9829 человек (амбулаторные и проживающие в домах престарелых пациенты), было показано, что прием витамина Д в дозе 700–800 МЕ в день (с дополнительным приемом Са) снижает частоту переломов бедра на 26%, а внепозвоночных переломов — на 23%. Эти данные нашли подтверждение и в другом мета-анализе 2007г. [18], основанном на результатах лечения 53260 пациентов, участвовавших в 9 РКИ. В 6-ти из них пациенты получали витамин Д в дозе 700–800 МЕ, а в 3-х других — 400 МЕ в комбинации с Са (500–1200 мг/сут.) или без него, продолжительность терапии составляла от 24 до 84 мес.

В 4 исследованиях с участием 9083 пациентов, получавших только витамин Д или плацебо, не было установлено снижения риска внепозвоночных переломов как при применении витамина Д в дозе 400МЕ (RR 1,14 [95% ДИ 0,87–1,49]), так и при использовании его в дозе 700–800 МЕ (RR

Таблица 1. Монокомпонентные препараты

Название	Элементарный Са в мг в 1 таблетке	Витамин Д, МЕ в 1 мл
Кальция глюконат	45	—
Кальция глицерофосфат	96	—
Кальция лактат	65	—
Кальций — Сандоз — Форте (кальция лактат/ глюконат + кальция карбонат)	500	—
Витакальцин (кальция карбонат)	250	—
Упсавит кальция (кальция карбонат)	500	—
Аквадетрим™ (Витамин Д3)	—	15000 (1 капля — 500)
Вигантол (холекальциферол, масляный р-р)	—	20000 (1 капля — 666)

Таблица 2. Комбинированные препараты

Название	Содержание в 1 таблетке	
	Элементарный Са в мг	Витамин Д в МЕ
Витрум®Кальциум +витамин Д3 (кальция карбонат, холекальциферол)	500	200
Кальций Д3 Никомед (кальция карбонат, холекальциферол)	500	200
Кальций Д3 Никомед форте (кальция карбонат, холекальциферол)	500	400
Натекаль Д3 (кальция карбонат, холекальциферол)	600	400

Таблица 3. Комплексные препараты

Название	Содержание в 1 таблетке	
	Элементарный Са в мг	Витамин Д в МЕ
Витрум® Остеомаг (кальция карбонат, холекальциферол, магний, цинк, марганец, медь и бор)	600	200
Кальцемин (кальция цитрат, кальция карбонат, холекальциферол, магний, цинк, марганец, медь и бор)	250	50
Кальцемин Адванс (кальция цитрат, кальция карбонат, холекальциферол, магний, цинк, марганец, медь и бор)	500	200
Остеокеа (кальция карбонат, холекальциферол, магния гидроксид, цинка сульфат)	400	100

1,04 [95% ДИ 0,75–1,46]), что подтверждает ранее представленные данные о том, что витамин Д без добавления Са не снижает риск переломов. В 6 РКИ с общим количеством пациентов 45509 сравнивалось комбинированное лечение витамином Д (400 или 700–800 МЕ/сут.) и Са с группами плацебо. Было установлено достоверное снижение риска перелома бедра на 18% [(RR 0,82 (95% ДИ 0,71–

0,94), p=0,0005] и риска внепозвоночных переломов на 12% [(RR 0,88 (95% ДИ 0,78–0,99), p=0,036] в группах, получавших комбинированную терапию, по сравнению с группами плацебо. В исследованиях, где применялся витамин Д в дозе 700–800 МЕ/сут., эффект снижения риска перелома бедра был выше, чем при приеме 400МЕ (21 и 18% соответственно).

Таким образом, исследования последних лет продемонстрировали, что Са играет важную роль в предупреждении риска переломов, когда он применяется в сочетании с витамином Д. Однако такая комбинация снижает риск переломов только в случае 75—80% комплаентности пациентов.

Рекомендовать прием комбинированных препаратов необходимо лицам с факторами риска развития ОП, имеющим сниженную МПК. При этом доза витамина Д должна быть такой, чтобы величина 25(ОН)D в сыворотке крови составляла не менее 50—75 нмоль/л. При нормальных исходных показателях кальция в крови комбинированный прием Са и витамина Д может безопасно назначаться на длительное время.

В настоящее время в распоряжении врачей имеются три группы препаратов кальция:

■ монокомпонентные препараты, содержащие различные соли кальция или витамин Д (табл. 1);

■ комбинированные формы, включающие соли кальция и витамин Д (табл. 2);

■ комплексные препараты, представляющие собой комбинацию кальция, витамина Д с отдельными микроэлементами (табл. 3).

Прием глюконата кальция для восполнения дефицита Са не рекомендуется, т. к. в 1г соли содержится всего 90 мг элементарного кальция, и для получения суточной дозы необходимо принять 11 таблеток препарата. Прием кальция без витамина Д нецелесообразен, поэтому к нему необходимо добавлять нативный витамин Д3 (холекальциферол) или рекомендовать прием комбинированных препаратов.

Вопрос о том, сказывается ли на увеличении эффективности комбинированных препаратов включение в них микроэлементов, остается открытым и требует дальнейшего изучения.



■ В мета-анализе, опубликованном в 2005 г., основанном на 7 РКИ с общим количеством участников 9829 человек (амбулаторные и проживающие в домах престарелых пациенты), было показано, что прием витамина Д в дозе 700—800 МЕ в день (с дополнительным приемом Са) снижает частоту переломов бедра на 26%, а внепозвоночных переломов — на 23%. Эти данные нашли подтверждение и в другом мета-анализе 2007г. [18], основанном на результатах лечения 53260 пациентов, участвовавших в 9 РКИ. В 6-ти из них пациенты получали витамин Д в дозе 700—800 МЕ, а в 3-х других — 400 МЕ в комбинации с Са (500—1200 мг/сут) или без него, продолжительность терапии составляла от 24 до 84 мес.

■ комбинированные препараты, содержащие различные соли кальция или витамин Д (табл. 1);

ЛИТЕРАТУРА

- Cumming S.R., Black D.M., Rubin S.M. Lifetime risk of hip, colles or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. //Arch Intern med. — 1989; 149: 2445—2448.
- Kanis J.A., Johnell O., Oden A, et al. Long— term risk of osteoporotic fracture in Malmo. //Osteoporosis Int. — 2000; 11: 669—674.
- Lippuner K., von Overbeck J., Perrelet R., et al. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. //Osteoporosis Int. — 1997; 7: 414—425.
- Haentjens P., Autier P., Barette M., et al. The economic cost of hip fractures among elderly women. A one— year, prospective, observational cohort study with matched— pair analysis. Belgian Hip Fracture Study Group. //J Bone Joint Surg Am. — 2001; 83: 493—500.
- Boonen S., Autier P., Barette M., et al. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. //Osteoporosis Int. — 2004; 15: 87—94.
- Chapurlat R.D., Bauer D.C., Nevitt M., et al. Incidence and risk factors for a second hip fracture in elderly women. The study of osteoporotic fractures. //Osteoporosis Int. — 2003; 14: 130—136.
- Colon— Emeric C., Kuchibhatla M., Pieper C., et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. //Osteoporosis Int. — 2003; 14: 879—883.
- Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C., et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. //JAMA. — 2001; 285: 320—323.
- Ismail AA, Cockerill W., Cooper C., et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study. //Osteoporosis Int. — 2001; 12: 85—90.
- Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L., et al. Calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. The European society for clinical and economical aspects of osteoporosis and osteoarthritis. — 2005.
- 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: S 101.
- Shea B., Wells G., Granney A., et al. Osteoporosis Methodology Group; Osteoporosis Research Advisory Group. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. //Cochrane Database Syst Rev. — 2004; 1: CD 004526.
- Dawson— Hughes B., Heaney R.P., Holick M.F., et al. Estimates of optimal vitamin D status. //Osteoporosis Int. — 2005; 16 (7): 713—716.
- Grant A.M., Avenell A., Campbell M.R., et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low— trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomized placebo— controlled trial. //Lancet. — 2005; 365: 1621—1628.
- Porthouse J., Cockayne S., King C., et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. //BMJ. — 2005; 330: 1003—1006.