

L, eds. Fractures with soft tissue injuries. Berlin, etc: Springer Verlag, 1984. - P. 1-9.

37. Abdelgaid S.M. Minimally invasive treatment protocol for closed pilon fractures. S.M. Abdelgaid, M.A. Ahmed, E.G. Abdel-Mageed. J Clin Res Foot Ankle. – 2013. № 1. – P. 100 – 108.

38. Rüedi T.P. Fractures of the lower end of the tibia into the ankle joint results: 9 years after open reduction. T.P. Rüedi, M. Allgöwer. J Injury. – 1973. № 5. – P. 130 - 134.

39. Vives P. Étude de 84 fractures du pilon tibial de l'adulte. Essai de classification. P. Vives, H. Hourlier, M. De Lestang, T. Dorde, P. Letot, F. Senlecq. J Rev Chir Orthop. – 1984. Vol. 70. – P. 129 - 139.

40. Ovadia D.N. Fractures of the tibial plafond. D.N. Ovadia, R.K. Beals. J Bone Joint Surg Am. – 1986. Vol. 68. - P. 543-551.

41. Mast J.W. Fracture the tibial pilon. J.W. Mast, P.G. Spiegel, J.N. Pappas. J Clin Orthop. – 1988. Vol. 230. – P. 68-82.

42. Мюллер М.Е., Альгювер М., Виллингер Х. Руководство по внутреннему остеосинтезу. Главы I – III. – Springer – Verlag Ad Marginem, 1996. – 290 с.

43. Muhr G. Treatment of contaminated wounds in fractures. G. Muhr, P. A. Ostermann. OP-Journal. - 1996. № 12. - P. 30–34.

44. Dirschl D.R. A critical assessment of factors influencing

reliability in the classification of fractures, using fractures of the tibial plafond as a model. D.R. Dirschl, G.L. Adams. J Orthop Trauma. -1997. № 11. - P. 471–476.

45. Martin J.S. Assessment of the AO/ASIF fracture classification for the distal tibia. J.S. Martin, J.L. Marsh, S.K. Bonar. J Orthop Trauma. – 1997. № 11. – P. 477–483

46. Brumback R.J. Interobserver agreement in the classification of open fractures of the tibia: the results of a survey of two hundred and forty-five orthopaedic surgeons. R.J. Brumback A.L. Jones. J Bone Joint Surg Am. – 1994. Vol. 76-A, № 11. - P. 62-66.

47. Colton C. L. Fracture classification. C. L. Colton. J Bone Joint Surg Br. – 1997. Vol. 79-B. – P. 708 - 709.

Author

Pomogaeva Elena V.

Ural State Medical University

Postgraduate of the Department of Traumatology and Orthopedics - FPK and PP Medical University

Russian Federation, Yekaterinburg, st. Repin, 3. 620028

plv-2207@mail.ru

УДК 616-053.2

*Ходырев В.Н., Максимов Д.М., Лесняк О.М.*

## РОЛЬ ДИЕТИЧЕСКОГО И ДОБАВОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,

г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Резюме.** В статье представлен обзор современных данных о роли диетического и добавочного потребления кальция в профилактике и лечении остеопороза и его осложнений. Проанализированы рекомендации международных клинических руководств, систематических обзоров, а также данные крупных обсервационных и экспериментальных исследований за последние 10 лет. Особое внимание уделено дискуссии о повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смерти на фоне дополнительного приема препаратов кальция. В целом, важность достаточного диетического потребления кальция (преимущественно с молочными продуктами) в количестве 800–1000 мг в сутки не вызывает споров в современной литературе. Однако отсутствие убедительных доказательств эффективности и спорная безопасность не позволяют рекомендовать широкое использование препаратов кальция (в том числе в комбинации с витамином Д) для профилактики и лечения остеопороза. Единственной подгруппой пациентов, в которой дополнительный прием препаратов кальция и витамина Д может быть оправдан, являются пожилые женщины, находящиеся в домах престарелых или подобных учреждениях, у которых невозможно обеспечить адекватное диетическое потребление этих нутриентов. В остальных случаях решение о назначении препаратов кальция (и витамина Д) должно приниматься с учетом конкретной клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациента. Перед назначением препаратов врач должен количественно оценить поступление кальция с пищей таким образом, чтобы его общее потребление не превышало 1000–1200 мг.

**Ключевые слова:** остеопороз, кальций, потребление

Роль кальция в формировании костного скелета известна давно и не вызывает серьезных научных споров. Кальций является ключевым компонентом гидроксиапатита, который присутствует в больших количествах в органической матрице кости и обеспечивает прочность и жесткость скелета. При этом кость служит в качестве резервуара для кальция, который может быть депонирован или использован в случае необходимости. Кальций ежедневно теряется с мочой, потом и стулом, поэтому недостаточное его потребление в течение длительного периода может негативно повлиять на костный метаболизм и риск переломов [1].

Согласно рекомендациям авторитетного американского института медицины (Institute of Medicine, ИОМ) суточная потребность в элементарном кальции для здоровых женщин моложе 50 и мужчин моложе 70 лет должна составлять 1000 мг. После указанных возрастных рубежей потребление кальция рекомендуется увеличить до 1200 мг/сут. Считается, что 70% кальция человек получает из молочных продуктов, а источником остальных 30% (около 300 мг) служат овощи и зерновые. Верхней допустимой границей потребления для лиц старше 50 лет считается 2000 мг/сут., при превышении указанных значений возрастает риск почечнокаменной болезни [2]. Хотя наиболее естественными и доступными источниками кальция являются молочные продукты, считается, что физиологическое его действие не зависит от того, получен ли он с пищей или с искусственными добавками, по крайней мере, экспериментальные данные показывают одинаковое влияние на минеральную плотность кости (МПК) [3]. Тем не менее, пока недостаточно данных, чтобы уверенно экстраполировать это соответствие на клинические исходы (переломы). В целом, решение о том, принимать или нет кальций дополнительно, в основном зависит от адекватности пищевого его потребления и баланса между потенциальной пользой и вредом от использования добавок [1].

По данным популяционного исследования, которое проводилось в Соединенных Штатах, диетическое потребление элементарного кальция изменялось в зависимости от возраста, в среднем составляя от 900 до 1200 мг у мужчин и от 750 до 850 мг у женщин; самое низкое потребление наблюдалось среди мужчин и женщин старше 70 лет [4]. При этом по данным крупного кросс-секционного исследования в тех же США, около 61% женщин старше 60 лет дополнительно принимали препараты кальция (в основном в составе мультивитаминов) [5]. В пищевых добавках наиболее часто используется карбонат кальция, который богат элементарным кальцием (40%) и при этом относительно недорог. Однако по сравнению с другими добавками кальция карбонат чаще вызывает запор и метеоризм [6]; также для его усвоения необходима достаточная кислотность желудка. Альтернативой карбонату является цитрат кальция, он содержит меньше элементарного кальция (21%), но реже вызывает побочные эффекты и для своей абсорбции не требует кислотности желудочного сока [1].

Перименопаузальная и старческая потеря костной массы и ассоциированный с ней повышенный риск переломов возникают при уменьшении количества кальция в скелете вследствие преобладания процессов резорбции костной ткани над её формацией. В то время как перименопаузальная потеря у женщин в основном обусловлена снижением уровня эстрогенов, в старческом возрасте на потерю костной массы как у мужчин, так и у женщин, влияет совокупность генетических, гормональных, социальных и других факторов. По данным обсервационных исследований, потеря костной массы и возрастание риска переломов могут проявляться при потреблении менее 700–800 мг кальция в день [7].

Учеными неоднократно предпринимались попытки прояснить влияние диетического потребления кальция на риск переломов. Например, в крупном когортном исследовании шведских авторов изучалась ассоциация между диетическим потреблением кальция, уровнем МПК, и риском остеопоретических переломов. 61 433 женщины наблюдались в течение 19 лет, потребление кальция (в том числе добавочное) оценивалось несколько раз с помощью валидизированного диетического вопросника, препараты кальция употребляли около 6% участников исследования. На аналитической стадии участники были разделены на пять квантилей (подгрупп) по уровню потребления кальция. За время наблюдения остеопороз был выявлен у 20% участниц (с помощью денситометрического обследования позвонков и бедра). По завершении исследования авторы выявили небольшое повышение риска переломов только в квантиле с самым низким потреблением кальция (менее 751 мг/сут.): по сравнению с третьим квантилем (потребление кальция 882–996 мг/сут.). Относительный риск для всех переломов составлял 1,18 (95% ДИ 1,12–1,25), а для перелома шейки бедра — 1,29 (95% ДИ 1,17–1,43). Низкое потребление кальция также было ассоциировано с денситометрическими признаками остеопороза (отношение шансов, ОШ=1,47; 95% ДИ 1,09–2,00). Довольно неожиданным результатом было увеличение риска остеопороза и переломов в квантиле с самым высоким потреблением кальция (относительный риск, ОР=1,19; 95% ДИ 1,06–1,32). В целом авторы пришли к выводу, что умеренное потребление кальция (около 700–800 мг/сут.) достаточно для поддержания костного здоровья, при этом повышение его потребления не сопровождается снижением риска остеопороза и даже может повышать вероятность переломов [7].

По данным других исследований, у взрослых без диетического дефицита кальция дополнительный прием препаратов кальция практически не влиял на потерю костной массы. В частности, в мета-анализе 2002 года оценивалась влияние добавочного и пищевого потребления кальция на МПК и риск остеопоретических переломов по данным 15 РКИ [8]. Авторы выявили незначительное повышение МПК среди употреблявших препараты кальция: на 1,66% в поясничных позвонках (95% ДИ 0,92–2,39%), на 1,64% в шейке бедра (95% ДИ 0,70–2,57%) и на 1,91% в дистальном отделе лучевой кости (95% ДИ 0,33–3,50%). Также было выявлено снижение риска переломов позвонков с пограничной статистической значимостью (ОР=0,77; 95% ДИ 0,54–1,09). Снижение риска внепозвоночных переломов не получило статистического подтверждения (ОР=0,86; 95% ДИ 0,43–1,72). Авторы мета-анализа пришли к выводу, что препараты кальция обладают лишь небольшим положительным влиянием на МПК. Однако, несмотря на выявленную тенденцию к снижению риска переломов позвонков, сделать выводы о влиянии добавочного потребления кальция на риск внепозвоночных переломов не представлялось возможным [8]. Так или иначе, в настоящее время нет оснований считать недостаточное потребление кальция причиной или клинически значимым фактором риска постменопаузального остеопороза. Например, в широко используемом инструменте для расчета 10-летней вероятности остеопоретических переломов FRAX® потребление кальция не упоминается среди клинических факторов риска [9].

Тем не менее, за последние десятилетия во многих клинических испытаниях активно изучалась способность препаратов кальция снижать риск остеопоретических переломов. При этом в большинстве исследований в качестве вмешательства рассматривался совместный прием кальция и витамина Д. В частности, мета-анализ 16 РКИ по оценке эффективности препаратов каль-

ция и витамина Д, выполненный под эгидой авторитетной американской рабочей группы по профилактическим программам (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), продемонстрировал в целом 12% снижение риска остеопоретических переломов. Однако этот эффект был очевидным только среди лиц, находящихся в домах престарелых или домах сестринского ухода (ОР=0,71; 95% ДИ 0,57–0,89), но не среди остальных (живущих дома) пожилых людей (ОР=0,89; 95% ДИ 0,76–1,04;  $p=0,07$ ) [10]. Закономерно в своих последних рекомендациях USPSTF выступает против широкого использования препаратов кальция (в дозе 1000 мг/сут. и менее) и витамина Д (в дозе 400 МЕ и менее) с целью профилактики остеопоретических переломов у здоровых мужчин и женщин на основании отсутствия убедительных доказательств эффективности [11].

Заслуживают внимания результаты крупного американского исследования здоровья женщин Women's Health Initiative (WHI), в котором оценивалась способность препаратов кальция и витамина Д снижать риск перелома шейки бедра, остеопоретических переломов других локализаций и колоректального рака [12]. В рамках исследования было проведено РКИ с участием 36 282 женщин 50–79 лет. Участницы основной группы получали 1000 мг кальция карбоната и 400 МЕ витамина Д, средний период наблюдения составлял 7 лет. В целом эффект от препаратов кальция и витамина Д оказался неубедительным или слабо выраженным. МПК в шейке бедра увеличилась на 1% ( $p<0,01$ ), риск перелома шейки бедра снизился статистически незначимо (ОР=0,88; 95% ДИ 0,72–1,08). Аналогичные неубедительные изменения были получены в отношении переломов позвонков (ОР=0,90; 95% ДИ 0,74–1,10) и общего риска переломов (ОР=0,96; 95% ДИ 0,91–1,02). Единственной подгруппой, в которой было зафиксировано снижение риска переломов шейки бедра, были женщины, не принимавшие кальций и витамин Д на момент включения в исследование (ОР=0,65; 95% ДИ 0,44–0,98). Также было выявлено повышение риска симптомной мочекаменной болезни среди участниц основной группы (ОР=1,17; 95% ДИ 1,02–1,34). В результате авторы констатировали, что их исследование мало прояснило роль препаратов кальция и витамина Д в снижении риска остеопоретических переломов [12]. Одной из причин подобного результата могло быть то, что среди участниц группы сравнения общее потребление кальция составляло в среднем 1154 мг/сут., в том числе 54% из них самостоятельно принимали препараты кальция, а 47% витамин Д [13].

Исследований, посвященных эффективности монотерапии препаратами кальция значительно меньше, нежели исследований его комбинации с витамином Д, и результаты их еще более противоречивы. В частности, мета-анализ 9 РКИ препаратов кальция с участием, в общей сложности, 6517 пациентов выявил приблизительно 10% снижение риска остеопоретических переломов [14]. С другой стороны, обобщенный анализ трех других РКИ (5500 участниц) продемонстрировал неожиданное повышение риска перелома шейки бедра на 40% на фоне монотерапии препаратами кальция [15]. Более того, в последнее время в мировой медицинской литературе все активнее разгорается дискуссия о потенциальном вреде, связанном с добавочным приемом кальция. До последнего времени основными побочными эффектами этих препаратов считались запор и желудочная диспепсия. Как уже указывалось выше, были получены данные о повышении риска нефролитиаза на 17% [16]. При этом существуют убедительные данные, что высокое диетическое потребление кальция, напротив, ассоциировано со снижением риска мочекаменной болезни (ОР=0,77–0,83), вероятнее всего за счет снижения кишечного всасывания оксалатов [17]. Однако в нескольких современных исследованиях была дополнительно поднята проблема повышения сердечно-сосудистого риска на фоне приема препаратов кальция. В 2010 году новозеландские ученые опубликовали результаты мета-анализа 11 РКИ эффективности препаратов кальция и витамина Д (12 000 участников), который продемонстрировал 30% повышение риска инфаркта миокарда среди принимавших кальций по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (ОШ=1,27; 95% ДИ 1,01–1,59) [18]. Подобный эффект ученые объяснили транзиторной гиперкальциемией, возникающей после приема препаратов, которая может провоцировать нарушения ритма, повышать свер-

тываемость крови и ускорять кальцификацию артерий. Обобщая результаты своего анализа и других исследований, авторы отметили, что лечение 1000 человек препаратами кальция в течение 5 лет предотвратит 26 переломов, однако при этом будет причиной 14 дополнительных инфарктов, 10 инсультов и 13 случаев смерти [18, 19]. В 2011 году эти же авторы опубликовали обновленный мета-анализ, в который включили данные из уже упомянутого выше крупного исследования эффективности препаратов кальция и витамина Д – Women's Health Initiative Trial [12]. После добавления новых данных результат мало изменился, риск инфаркта оставался повышенным на 25% (ОШ=1,24; 95% ДИ 1,07–1,45), также на 20% был повышен риск инсульта с пограничной статистической значимостью (ОР=1,20; 95% ДИ 1,0–1,43;  $p=0,05$ ) [20].

Данные о повышении сердечно-сосудистого риска при избыточном приеме кальция также были получены в большом когортном исследовании скандинавских ученых К. Michaëlsson с соавт. [21]. Авторы в течение 19 лет наблюдали 61 433 женщины в постменопаузе, регистрируя общую смертность, а также сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Диета у участниц оценивалась дважды с помощью стандартного пищевого вопросника, при последующей оценке учитывалось как пищевое, так и добавочное потребление кальция. В результате у лиц с потреблением кальция более 1400 мг/сут. (по сравнению с потреблением от 600 до 1000 мг/сут.) авторы выявили 40% повышение риска смерти от всех причин (ОР=1,40; 95% ДИ 1,17–1,67), повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ОР=1,49; 95% ДИ 1,09–2,02), и двукратное повышение риска ИБС (ОР=2,14; 95% ДИ 1,48–3,09). Сам факт использования препаратов кальция (6% участников; 500 мг в таблетке) не был ассоциирован с повышением общей или сердечно-сосудистой смертности; однако среди лиц, принимавших препараты кальция и общим его потреблением более 1400 мг/сут. риск смерти от всех причин был выше в 2,57 раза (95% ДИ 1,19–5,55). Авторы объяснили негативные эффекты избыточного потребления кальция подавлением биосинтеза витамина Д (кальцитриола), стимулированием выработки фактора роста фибробластов (FGF 23) и гиперкоагуляцией [21]. Похожие результаты были получены в другом когортном исследовании немецких и швейцарских ученых, которые в течение 11 лет наблюдали 23 980 лиц 35–64 лет безотягощенного сердечно-сосудистого анамнеза [22]. В результате у тех, кто потреблял в среднем 820 мг кальция в сутки (условно достаточное потребление), риск инфаркта миокарда был существенно ниже по сравнению с теми, кто потреблял в среднем 513 мг (низкое потребление) (ОР=0,69; 95% ДИ 0,50–0,94). Аналогичная закономерность была выявлена при анализе исключительно диетического потребления (ОР=0,68; 95% ДИ 0,50–0,93), причем у женщин снижение риска было еще более выражено (ОР=0,43). Влияния диетического потребления кальция на общую смертность и риск инсульта выявлено не было. Однако среди тех, кто принимал препараты кальция, риск инфаркта миокарда был существенно выше по сравнению с теми, кто не принимал никаких витаминных и минеральных добавок (ОР=2,39; 95% ДИ 1,12–5,12). Авторы пришли к выводу, что диетическое потребление кальция почти не влияет на сердечно-сосудистый риск, в то время как прием препаратов кальция может сопровождаться повышением риска инфаркта миокарда, и в этой связи должен рассматриваться с осторожностью [22].

В свете вышеописанных вопросов авторы уже упомянутого исследования WHI провели повторный анализ своих данных, однако не выявили значимого повышения сердечно-сосудистого риска при приеме препарата кальция и витамина Д как в целом, так и в отношении отдельных нозологий. Тем не менее, авторы отметили определенные ограничения валидности своих выводов, поскольку изучение сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с приемом кальция, не было первичной конечной точкой их исследования [23]. Австралийские ученые в обзоре 2014 года также не нашли убедительных данных о повышении риска инфаркта миокарда при использовании препаратов кальция совместно с витамином Д (ОР=1,08; 95% ДИ 0,92–1,26;  $p=0,32$ ) на основании мета-анализа 18 РКИ с участием 63 563 женщин менопаузального возраста [24]. Однако авторы не исключали возможности, что изолированный дополнительный прием кальция может обладать негативным сердечно-сосудистым эффектом, с учетом широкого до-

верительного интервала полученной оценки риска. В целом авторы обзора пришли к выводу, что на настоящее время недостаточно доказательств того, что препараты кальция совместно с витамином Д повышают риск ИБС или риск смерти среди пожилых женщин [24].

В контексте вышеописанной научной дискуссии о безопасности препаратов кальция следует отметить, что сама их способность значимо влиять на МПК и риск переломов все чаще подвергается сомнению. Во многом аргументы против использования этих препаратов для профилактики и лечения остеопороза вытекают из физиологии костного метаболизма. В настоящее время известно, что формирования костной ткани и её резорбция обусловлены активностью клеток остеобластов и остеокластов. Остеобласты формируют коллагеновую матрицу, на которой кристаллизуются кальций и фосфаты, обеспечивая, в конечном счете, механическую прочность скелета. Поскольку увеличение потребления кальция не способно повлиять на активность остеобластов, целесообразность лекарственного его приема у ряда учёных вызывает сомнения [19]. В пользу подобных выводов говорят данные о том, что антирезорбтивные препараты, назначаемые без добавок с кальцием, успешно предотвращают переломы, а степень их влияния на МПК аналогична как при монотерапии, так и при совместном назначении с кальцием [25]. Так, в исследовании S. Vonnick с соавт. изучалась эффективность терапии 10 мг алендронатом самостоятельно и в сочетании с препаратом карбоната кальция. Участниками исследования были здоровые женщины в постменопаузе с диетическим потреблением кальция  $\geq 800$  мг/сут. и низкой МПК по данным денситометрии. Все участницы (701 человек) получали 400 МЕ витамина Д и были рандомизированы на 3 группы: алендронат 10 мг и плацебо-кальций, алендронат 10 мг и кальций 1000 мг, алендронат-плацебо и кальций 1000 мг. После двух лет наблюдения прирост МПК в поясничных позвонках значимо отличался в группах сравнения: 0,8% в группе кальция, 5,6% в группе алендроната и 6,0% при комбинированной терапии ( $p<0,001$ ). Добавление препарата кальция к алендронату не привело к значимому росту МПК по сравнению с монотерапией алендроната ( $p=0,29$ ). Побочные эффекты в группах сравнения существенно не отличались [25]. Аналогичное отсутствие дополнительного влияния на МПК было получено при исследовании эффективности золендроната у женщин с высоким и низким изначальным потреблением кальция [26]. По данным сетевого мета-анализа 2012 года, в котором сравнивалась эффективность различных препаратов для лечения остеопороза, изолированное назначение препаратов кальция или витамина Д не влияло на риск остеопоретических переломов, однако их совместное назначение снижало риск переломов бедра (ОШ=0,81; 95% ДИ 0,68–0,96) [27].

В современных клинических рекомендациях, посвящённых лечению остеопороза, подчеркивается важность достаточного потребления кальция для поддержания костного здоровья, однако о лечебном его применении речь идет весьма осторожно. В обновленном британском клиническом руководстве по профилактике и лечению остеопороза 2013 года авторы констатируют, что препараты кальция и витамина Д широко рекомендуются с профилактической целью лицам, проживающим в домах престарелых (домах сестринского ухода). Однако учитывая новые данные о возможном повышении сердечно-сосудистого риска, авторы руководства рекомендуют восполнять дефицит кальция за счет увеличения диетического потребления, а витамин Д принимать отдельно, хотя и допускают использование комбинированных препаратов кальция и витамина Д в отдельных случаях [28].

Национальная ассоциация США по остеопорозу (National Osteoporosis Foundation) в своем руководстве 2014 года поддерживает использование препаратов кальция, если адекватное [2] пищевое потребление этого нутриента недостижимо. Тем не менее, авторы руководства отмечают, что совокупное потребление более 1200–1500 мг кальция несет мало пользы и может повышать риск мочекаменной болезни, а также сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, хотя эти данные и противоречивы [29].

Европейское руководство 2013 года по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузе, подготовленное при поддержке международной ассоциации по остеопорозу (International Osteoporosis Foundation, IOF), поддерживает реко-

мендации USPSTF о нецелесообразности профилактического назначения препаратов кальция и витамина Д здоровым лицам [11], а также предостерегает от назначения избыточных доз [30]. В качестве основного источника кальция рекомендуется использовать пищевые продукты. В случаях, если пищевое потребление не может обеспечить рекомендуемый уровень кальция и витамина Д, а также у лиц с остеопорозом, авторы руководства поддерживают назначение комбинированных препаратов кальция и витамина Д в дозах 500–1200 мг и 400–800 МЕ соответственно. В целом, по мнению авторов рекомендаций, общее суточное потребление кальция у лиц с остеопорозом должно быть не менее 1000 мг, а витамина Д не менее 800 МЕ [30].

Подводя итог роли кальция в профилактике и лечении остеопороза, прежде всего, следует отметить, что «естественное», диетическое его употребление является наилучшим и самым безопасным способом поддерживать костное здоровье. При этом суточное потребление около 800–1000 мг в целом можно считать достаточным для лиц без остеопороза и ассоциированных с ним переломов. Увеличение потребления кальция до 1200 мг у женщин в постменопаузе, а также при лечении пациентов с остеопорозом также желательно достигать исключительно за счет диеты. В случае, если это невозможно, в качестве терапевтической опции можно рассматривать дополнительное назначение препаратов кальция и витамина Д, однако общий эффект от подобного лечения будет небольшим, особенно на фоне использования современных антирезорбтивных средств. При этом следует иметь в виду, что изолированное использование препаратов кальция, как с целью профилактики, так и лечения остеопороза, практически не влияет на риск остеопоретических переломов и может нанести вред, особенно если общее суточное потребление превышает 1400 мг. Существуют убедительные доказательства повышения риска мочекаменной болезни, а также доказательства повышения сердечно-сосудистого риска, в частности инфаркта миокарда, на фоне приема препаратов кальция, хотя эти данные и являются предметом научных дебатов. Возможной причиной побочных эффектов кальция является скачкообразное повышение его плазменной концентрации на фоне приема препаратов, которое может быть ответственно за ряд негативных метаболических эффектов. В целом, пока вопрос баланса безопасности и эффективности препаратов кальция при остеопорозе не получил окончательного разрешения, врачу-клиницисту следует осторожно и избирательно подходить к применению подобных средств. Перед назначением препаратов кальция врач должен количественно оценить его поступление с пищей таким образом, чтобы общее потребление не превышало 1000 - 1200 мг. Судя по всему, подгруппой пациентов, у которых польза от назначения комбинированных препаратов кальция и витамина Д превышает потенциальный вред, являются женщины пожилого и старческого возраста с изначальным дефицитом этих нутриентов, постоянно находящиеся в домах престарелых и подобных учреждениях, у которых невозможно достигнуть оптимального потребления кальция с помощью одной только диеты. В остальных случаях решение о назначении препаратов кальция (и витамина Д) должно приниматься с учетом конкретной клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациента.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bauer, D. C. Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention / D. C. Bauer // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369 (16). – P.1537–1543.
2. Ross, A. C. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D / A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, H. B. Del Valle. – Washington, DC: The National Academies Press, 2011. – 1115 p.
3. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women / R. Prince, A. Devine, I. Dick [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 1995. – Vol. 10 (7). – P. 1068–1075.
4. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States / R. L. Bailey, K. W. Dodd, J. A. Goldmann [et al.] // *J Nutr.* – 2010. – Vol. 140. – P. 817–822.
5. Dietary supplement use among U.S. adults has increased since

NHANES III (1988-1994) / J. Gahche, R. Bailey, V. Burt [et al.] // *NCHS Data Brief.* – 2011. – Vol. 61. – P. 1–8.

6. Straub, D. A. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications / D. A. Straub // *Nutr Clin Pract.* – 2007. – Vol. 22. – P. 286–296.
7. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study / E. Warensjö, L. Byberg, H. Melhus [et al.] // *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – d1473.
8. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis / B. Shea, G. Wells, A. Cranney [et al.] // *Endocr Rev.* – 2002. – Vol. 23. – P. 552–559.
9. FRAX® and its applications to clinical practice / J. A. Kanis, A. Oden, H. Johansson [et al.] // *Bone.* – 2009. – Vol. 44. – P. 734–743.
10. 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 / M. Chung, J. Lee, T. Terasawa [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2011. – Vol. 155. – P. 827–838.
11. Moyer, V. A. Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Fractures in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement / V. A. Moyer // *Ann Intern Med.* – 2013. – Vol. 158. – P. 691–696.
12. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures / R. D. Jackson, A. Z. LaCroix, M. Gass [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 669–683.
13. Lappe, J. M. Why randomized controlled trials of calcium and vitamin D sometimes fail / J. M. Lappe, R. P. Heaney // *Dermatoendocrinol.* – 2012. – Vol. 4. – P. 95–100.
14. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis / B. M. Tang, G. D. Eslick, C. Nowson [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 657–666.
15. Reid, I. R. Effect of calcium supplementation on hip fractures / I. R. Reid, M. J. Bolland, A. Grey // *Osteoporos Int.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1119–1123.
16. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements / R. B. Wallace, J. Wactawski-Wende, M. J. O'Sullivan [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2011. – Vol. 94. – P. 270–277.
17. Taylor, E. N. Dietary calcium from dairy and nondairy sources, and risk of symptomatic kidney stones / E. N. Taylor, G. C. Curhan // *J Urol.* – 2013. – March 25.
18. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis / M. J. Bolland, A. Avenell, J. A. Baron [et al.] // *BMJ.* – 2010. – Vol. 341. – c3691.
19. Reid, I. R. Should We Prescribe Calcium Supplements For Osteoporosis Prevention? I. R. Reid // *J Bone Metab.* – 2014. – Vol. 21. – P. 21–28.
20. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis / M. J. Bolland, A. Grey, A. Avenell [et al.] // *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – d2040.
21. Long-term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study / K. Michaëlsson, H. Melhus, E. Warensjö Lemming [et al.] // *BMJ.* – 2013. – Vol. 346:f228. – doi: 10.1136/bmj.f228.
22. Li, K. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg) // K. Li, R. Kaaks, J. Linseisen, S. Rohrmann // *Heart.* – 2012. – Vol. 98 (12). – P. 920–925.
23. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study / R. L. Prentice, M. B. Pettinger, R. D. Jackson [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2013. – Vol. 24. – P. 567–580.
24. The Effects of Calcium Supplementation on Verified Coronary Heart Disease Hospitalization and Death in Postmenopausal Women: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. / J. R. Lewis, S. Radavelli-Bagatini, L. Rejnmark [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2014. – doi: 10.1002/jbmr.2311.
25. Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone,

or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density / S. Bonnick, S. Broy, F. Kaiser [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2007. – Vol. 23. – P. 1341–1349.

26. The impact of dietary calcium intake and vitamin D status on the effects of zoledronate / S. Bourke, M. Bolland, A. Grey [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2013. – Vol. 24. – P. 349–354.

27. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis // M. H. Murad, M. T. Drake, R. J. Mullan [et al.] / *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97 (6). – P. 1871–1880.

28. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013 / J. Compston, C. Bowring, C. Cooper [et al.] // *Maturitas.* – 2013. – Vol. 75. – P. 392–396.

29. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis // F. Cosman, R. Lindsay, M. S. LeBoff [et al.]. – Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2014. – 55 p.

30. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. A. Kanis, E. V. McCloskey, H. Johansson [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2013. – Vol. 24 (1). – P. 23–57.

Авторская справка

**Ходырев Виталий Николаевич**

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

к. м. н., ассистент кафедры профилактической и семейной медицины

Максимов Дмитрий Михайлович

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

к. м. н., доцент кафедры профилактической и семейной медицины

Лесняк Ольга Михайловна

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

д. м. н., профессор кафедры профилактической и семейной медицины

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

профессор кафедры семейной медицины;

президент Российской ассоциации по остеопорозу.

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

akkem777@yandex.ru.

**Hodyrev V.N., Maksimov D.M., Lesnyak O.M.**

## THE ROLE OF DIETARY AND SUPPLEMENTAL CALCIUM INTAKE IN OSTEOPOROSIS: A REVIEW OF CURRENT EVIDENCE

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

Northwest State Medical University named after I. I. Mechnikov,

Sankt-Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** The article presents an overview of recent data on the role of dietary and supplementary calcium intake in the prevention and treatment of osteoporosis and its complications. We analyzed recommendations from several international clinical guidelines and systematic reviews, as well as data from large observational and experimental studies over the past 10 years. We paid special attention to the discussion of an increased risk of cardiovascular disease and sudden death among patients who take calcium supplements. In general, the importance of an adequate dietary intake of 800–1000 mg calcium per day (mainly from dairy products) is widely supported in the current literature. However, considering the lack of convincing evidence for the efficacy and controversial data on safety, it is not possible to recommend a widespread use of calcium supplements (including in combination with vitamin D) for the prevention and treatment of osteoporosis. The only subgroup of patients in which supplementation of calcium and vitamin D may be justified, are elderly

women in nursing homes or similar institutions, in whom it is not possible to achieve adequate dietary intake of these nutrients. In other cases, physician should made an individual decision on prescribing calcium (and vitamin D) taking into account clinical situation and patient characteristics. Before prescribing supplementation physician must quantify patient daily dietary calcium intake so that total consumption would not exceed 1000–1200 mg.

**Keywords:** osteoporosis, calcium, consumption

### REFERENCES

1. Bauer, D. C. Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. D. C. Bauer. *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369 (16). – P.1537–1543.

2. Ross, A. C. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, H. B. Del Valle. – Washington, DC: The National Academies Press, 2011. – 1115 p.

3. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. R. Prince, A. Devine, I. Dick [et al.] . *J Bone Miner Res.* – 1995. – Vol. 10 (7). – P. 1068–1075.

4. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. R. L. Bailey, K. W. Dodd, J. A. Goldman [et al.]. *J Nutr.* – 2010. – Vol. 140. – P. 817–822.

5. Dietary supplement use among U.S. adults has increased since NHANES III (1988-1994). J. Gahche, R. Bailey, V. Burt [et al.] . *NCHS Data Brief.* – 2011. – Vol. 61. – P. 1–8.

6. Straub, D. A. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. D. A. Straub . *Nutr Clin Pract.* – 2007. – Vol. 22. – P. 286–296.

7. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. E. Warensjö, L. Byberg, H. Melhus [et al.] . *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – d1473.

8. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis . B. Shea, G. Wells, A. Cranney [et al.] . *Endocr Rev.* – 2002. – Vol. 23. – P. 552–559.

9. FRAX® and its applications to clinical practice. J. A. Kanis, A. Oden, H. Johansson [et al.]. *Bone.* – 2009. – Vol. 44. – P. 734–743.

10. 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. M. Chung, J. Lee, T. Terasawa [et al.]. *Ann Intern Med.* – 2011. – Vol. 155. – P. 827–838.

11. Moyer, V. A. Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Fractures in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. V. A. Moyer. *Ann Intern Med.* – 2013. – Vol. 158. – P. 691–696.

12. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. R. D. Jackson, A. Z. LaCroix, M. Gass [et al.]. *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 669–683.

13. Lappe, J. M. Why randomized controlled trials of calcium and vitamin D sometimes fail. J. M. Lappe, R. P. Heaney. *Dermatoendocrinol.* – 2012. – Vol. 4. – P. 95–100.

14. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. B. M. Tang, G. D. Eslick, C. Nowson [et al.]. *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 657–666.

15. Reid, I. R. Effect of calcium supplementation on hip fractures. I. R. Reid, M. J. Bolland, A. Grey. *Osteoporos Int.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1119–1123.

16. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. R. B. Wallace, J. Wactawski-Wende, M. J. O'Sullivan [et al.]. *Am J Clin Nutr.* – 2011. – Vol. 94. – P. 270–277.

17. Taylor, E. N. Dietary calcium from dairy and nondairy sources, and risk of symptomatic kidney stones. E. N. Taylor, G. C. Curhan . *J Urol.* – 2013. – March 25.

18. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis . M. J. Bolland, A. Avenell, J. A. Baron [et al.]. *BMJ.* – 2010. – Vol. 341. – c3691.

19. Reid, I. R. Should We Prescribe Calcium Supplements For Osteoporosis Prevention? I. R. Reid. *J Bone Metab.* – 2014. – Vol. 21.

– P. 21–28.

20. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. M. J. Bolland, A. Grey, A. Avenell [et al.]. *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – d2040.

21. Long-term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. K. Michaëlsson, H. Melhus, E. Warensjö Lemming [et al.]. *BMJ*. – 2013. – Vol. 346:f228. – doi: 10.1136/bmj.f228.

22. Li, K. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). K. Li, R. Kaaks, J. Linseisen, S. Rohrmann. *Heart*. – 2012. – Vol. 98 (12). – P. 920–925.

23. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. R. L. Prentice, M. B. Pettinger, R. D. Jackson [et al.]. *Osteoporos Int*. – 2013. – Vol. 24. – P. 567–580.

24. The Effects of Calcium Supplementation on Verified Coronary Heart Disease Hospitalization and Death in Postmenopausal Women: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J. R. Lewis, S. Radavelli-Bagatini, L. Rejnmark [et al.]. *J Bone Miner Res*. – 2014. – doi: 10.1002/jbmr.2311.

25. Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density. S. Bonnick, S. Broy, F. Kaiser [et al.]. *Curr Med Res Opin*. – 2007. – Vol. 23. – P. 1341–1349.

26. The impact of dietary calcium intake and vitamin D status on the effects of zoledronate. S. Bourke, M. Bolland, A. Grey [et al.]. *Osteoporos Int*. – 2013. – Vol. 24. – P. 349–354.

27. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. M. H. Murad, M. T. Drake, R. J. Mullan [et al.]. *J Clin*

*Endocrinol Metab*. – 2012. – Vol. 97 (6). – P. 1871–1880.

28. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. J. Compston, C. Bowring, C. Cooper [et al.]. *Maturitas*. – 2013. – Vol. 75. – P. 392–396.

29. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. F. Cosman, R. Lindsay, M. S. LeBoff [et al.]. – Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2014. – 55 p.

30. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. J. A. Kanis, E. V. McCloskey, H. Johansson [et al.]. *Osteoporos Int*. – 2013. – Vol. 24 (1). – P. 23–57.

#### Authors

**Hodyrev Vitaly N.**

Ural State Medical University, department of preventive and family medicine, Yekaterinburg, Russian Federation  
MD, PhD, assistant professor

**Maksimov Dmitry M.**

Ural State Medical University, department of preventive and family medicine, Yekaterinburg, Russian Federation  
MD, PhD, associate professor

**Lesnyak Olga M.**

Ural State Medical University, department of preventive and family medicine; Yekaterinburg, Russian Federation  
MD, PhD, professor

Northwest State Medical University named after I. I. Mechnikov, department of family medicine, Sankt-Petersburg, Russian Federation  
professor;

The President of the Russian Osteoporosis Foundation  
Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repina str, 3  
akkem777@yandex.ru

УДК 612.111.44:615.373.34

*Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Братухина О.А.,  
Попова В.С., Шушканова Е.Г.*

## **ХЕМОРЕАКТИВНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ КАК ОТРАЖЕНИЕ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация;

ГБОУ ВПО «Вятский государственный гуманитарный университет» Минобрнауки России, г. Киров, Российская Федерация;

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Киров, Российская Федерация

КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр» Минздрава Кировской области, г. Киров, Российская Федерация

**Резюме.** В статье представлены данные литературы, в том числе, полученные авторами обзора. Они касаются характера реакции эритроцитов мужчин и женщин (небеременных, беременных, женщин с угрозой преждевременных родов, и рожениц) на воздействие ацетилхолина (АХ,  $10^{-10}$ – $10^{-6}$  г/мл), окситоцина ( $10^{-7}$ – $10^{-3}$  МЕ/мл), серотонина ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл), водорастворимого прогестина дидрогестерона, или «Дюфастона» ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл) и эстрадиола валерата, или «Прогинова» ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл). Реакцию эритроцитов оценивали по изменению скорости агглютинации эритроцитов (САЭ; все вещества), по изменению СОЭ (все вещества, кроме серотонина), либо по изменению осмотической резистентности эритроцитов, или ОРЭ (только АХ). Показано, что характер реакции на вещества зависит от ее вида, от концентрации БАВ а также от пола, а у женщин — от этапа репродуктивного процесса. Эта реакция отражает наличие в мембране эритроцитов рецепторов для восприятия ацетилхолина (М-XP), окситоцина (OR), серотонина (5-НТ), прогестерона (mRP) и эстрогенов (mER). Предполагается, что экспрессия этих рецепторов или эффективность их активации у женщин меняется при беременности и в родах и поэтому реакция эритроцитов на БАВ может отражать характер течения беременности, в том числе служить для оценки вероятности перехо-

да УИР в преждевременные роды. Так, показано, что окситоцин и серотонин изменяют САЭ у рожениц (соответственно, снижают ее или повышают), а у женщин с УИР, которая не перешла в преждевременные роды, оба гормона не изменяют САЭ.

**Ключевые слова:** беременность, роды, угроза преждевременных родов, эритроциты, ацетилхолин, окситоцин, серотонин, прогестерон и эстрадиол

Ранее в нашей обзорной работе [1] были представлены данные, касающиеся изменения адренореактивности эритроцитов женщин на различных этапах репродуктивного процесса, в том числе при наличии у женщин угрозы преждевременных родов (УИР), которую мы рассматриваем как проявление дисфункции бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (бета-АРИМ), представление о котором было подробно дано ранее [1, 2]. В данной работе приводятся сведения, отражающие изменение функциональных свойств эритроцитов небеременных и беременных женщин, рожениц и женщин с УИР (а в ряде случаев, и мужчин как контрольной группы) под влиянием других биологически активных веществ (БАВ) неадренергической природы, в том числе таких гормонов, как окситоцин, серотонин, прогестерон, эстроге-