

Руденко Э.В.<sup>1</sup>, Романов Г.Н.<sup>2</sup>, Руденко Е.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

<sup>3</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Rudenka E.<sup>1</sup>, Romanau G.<sup>2</sup>, Rudenka A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>3</sup> Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

## Кальций, витамин D и сердечно-сосудистые риски

Calcium, vitamin D and risks of cardiovascular disease

---

### Резюме

В мини-обзоре литературных данных изложены современные взгляды на интерпретацию риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на фоне длительного приема стандартных доз препаратов кальция и витамина D с целью профилактики и комплексной терапии остеопороза.

**Ключевые слова:** атеросклероз, остеопороз, кальцификация, коморбидность, кальций, витамин D.

---

### Abstract

This mini-review of the literature data provides the current views on the interpretation of the risk of cardiovascular disease in patients with prolonged use of standard doses of calcium and vitamin D preparations for prevention and complex therapy of osteoporosis.

**Keywords:** atherosclerosis, osteoporosis, calcification, comorbidity, calcium, vitamin D.

---

В последние десятилетия в результате проведения метаанализов выявляется частота нежелательных явлений на фоне выполнения международных протоколов лечения тех или иных заболеваний, поскольку у лиц старше 50 лет, как правило, очень часто сочетаются параллельно протекающие патогенетические каскады атеросклеротического поражения кровеносных сосудов и остеопороза.

Атеросклероз является одной из важнейших медико-социальных проблем, что связано с его высокой распространенностью, снижением качества жизни и повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Субклинический атеросклероз коронарных и периферических сосудов в среднем возрасте встречается практически у 100% населения среднего возраста. ССЗ ежегодно становятся причиной более 4,3 млн смертей в европейском регионе (48% всех смертей) и 2,0 млн смертей в 27 субъектах Европейского союза (42%). В настоящее время в Европе свыше 800 тыс. человек старше 65 лет ежегодно умирают от ССЗ, в т.ч. свыше 230 тыс. в странах Европейского союза [1, 2]. В то же время, согласно эпидемиологическим исследованиям, в 2000 г. число новых остеопоротических переломов во всем мире составило более 9 млн, т.е., каждые 3 секунды происходил перелом, ассоциированный



с остеопорозом (ОП). Более 50% от числа всех переломов случаются в США и Европе [3]. Таким образом, согласно современным статистическим данным, совершенно очевидно, что пациенты, страдающие осложнениями атеросклеротического процесса в артериальном сосудистом русле, параллельно будут иметь высокий риск остеопоротических переломов. Но только ли возраст является связывающим звеном этих двух процессов?

В результате исследований патофизиологических механизмов формирования атеросклероза и остеопороза появляются данные о совпадении по факторам риска [4], некоторым биохимическим и аутоиммунным путям формирования атеросклеротического процесса в стенках сосудов и нарушений метаболизма костной ткани. Так, например, элементарный и белковый состав кальцифицированной атеросклеротической бляшки и костной ткани идентичны, перициты сосудов способны трансформироваться в предшественников остеобластов, ЛПНП стимулировать минерализацию костного матрикса, низкая МПК является предиктором высокого риска ССЗ, ангиотензин II стимулирует пролиферацию остеокластов, RANKL-процессы кальцификации сосудистых стенок. В атеросклеротической бляшке экспрессируются многие регуляторы костеобразования и костной резорбции: остеопротегерин (OPG) и лиганд-рецептор активатора ядерного фактора  $\kappa$ B (RANKL). После связывания RANKL с RANK повышается количество активных остеокластов, что приводит к ускорению костной резорбции и процессов кальцификации сосудов. OPG, белок, гомологичный рецептору активатора ядерного фактора  $\kappa$ B (RANK), блокируя связь RANKL и RANK, приводит к угнетению дифференцировки преостеокластов в зрелые остеокласты и ускоряет их апоптоз, и, таким образом, создает условия к снижению резорбтивной активности остеокластов и кальцификации сосудов. Исследования последних лет подтверждают, что катепсин К (цистеинпротеаза) может активно разрушать коллаген I и II типов – основной компонент матрикса кости и атеросклеротической бляшки. Изучение системы цитокинов RANKL-RANK-OPG и роли катепсина К в ремоделировании костной ткани, формировании атеросклероза и кальцификации сосудистой стенки и аутоиммунного воспаления позволило разработать новые лекарства двойного действия. Новые потенциальные препараты для лечения остеопороза и атеросклероза, способствующие усовершенствованию и повышению эффективности существующих протоколов лечения, – это зарегистрированный в Республике Беларусь антагонист лиганда рецептора активатора ядерного фактора  $\kappa$ B моноклональное антитело деносумаб. В процессе клинических испытаний находится ингибитор катепсина К – оданакатиб [5, 6].

В последнем десятилетии в медицинской среде и в обществе активно обсуждаются вопросы повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, длительно принимающих соли кальция или их комбинации с витамином D, которые рекомендованы ВОЗ и Международным фондом остеопороза для профилактики остеопороза и повышения эффективности антирезорбтивной терапии в дозировках эквивалентных 1200 мг кальция (с учетом потребления кальция с продуктами питания) и не менее 800 МЕ витамина D в сутки для взрослого населения [3].

С позиций широко известных ученых (Holick M., Bischoff-Ferrari H., Brand W. и др.), проблема дефицита витамина D рассматривается как пандемия. Основная причина этого состояния – недооценка того факта, что основной естественный источник витамина D – пребывание на солнце. Продуктов, содержащих витамин D, очень мало, а продукты, обогащенные витамином D, не соответствуют суточным потребностям детского или взрослого организма. Дефицит витамина D является причиной рахита у детей и способствует остеопении, остеопорозу взрослых, ассоциируется с повышенным риском возникновения онкологических и аутоиммунных заболеваний, атеросклероза, гипертонии и инфекций. Для оптимального эффекта витамина D на организм человека уровень циркулирующего в крови 25-гидроксивитамина D должен составлять более 75 нмоль/л или 30 нг/л [7].

Тем не менее, хотя адекватное потребление кальция и витамина D имеет решающее значение для поддержания здоровья костей, роль добавок кальция и витамина D у пожилых людей в

литературных источниках трактуется неоднозначно. Некоторые эксперты выразили обеспокоенность в связи с потенциальным эффектом системного потребления кальция (с витамином D или без) с пищевыми продуктами и добавками на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленный риском ускорения процессов кальцификации в стенках артериальных сосудов.

Так, результаты метаанализа нескольких рандомизированных исследований, опубликованных Bolland M. и соавторами в 2010–2011 гг., показали, что кальций с добавлением витамина D или без него увеличивает риск развития инфаркта миокарда (ОР 1,24 [95% ДИ 1,07–1,45]) и инсульта (ОР 1,15 [ДИ 1,00–1,32]). Ими были получены данные о почти 30% увеличении риска нефатальных инфарктов миокарда [8, 9].

В последующем многие исследователи подвергли критике дизайн исследований и выразили сомнения в полученных данных, связывающих дополнительное потребление кальция с риском сердечно-сосудистых заболеваний, отметив, что сердечно-сосудистые исходы не были основной конечной точкой ни одного из исследований, изучающих добавки кальция или кальция и витамина D [10, 11].

Более поздний метаанализ показал, что кальций с добавлением витамина D или без него не имел статистически значимого эффекта на риск возникновения ишемической болезни сердца (объединенный относительный риск, 1,02 [ДИ 0,96–1,09]) или смертность (объединенный относительный риск, 1,04 [CI 0,88–1,21]) [12]. В одном из последних опубликованных метаанализов (4 рандомизированных и 26 когортных исследований) M. Chung с соавторами пришли к выводу, что потребление кальция (из пищи или добавочных источников) в пределах рекомендуемого допустимого верхнего диапазона потребления (от 2000 до 2500 мг/сут) не связаны с рисками сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых взрослых [13].

Опубликованные в 2016 г. данные Кореску S.L. и соавторов вновь склонили чашу весов в пользу адекватного применения препаратов кальция и витамина D у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и остеопорозом [14].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в соответствии с последними клиническими рекомендациями Национального фонда по остеопорозу и Американского общества профилактической кардиологии в настоящее время имеются умеренные доказательства (уровень B), что прием кальция в комбинации с витамином D или без него из пищи или с добавками не имеет отношения (полезного или вредного) к риску сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, смертности или смертности от всех причин у взрослых людей.

Актуальность социальных и экономических проблем, связанных с ОП и атеросклерозом, будет увеличиваться в будущем в связи с прогнозируемым старением населения планеты. Предполагается, что число переломов от 1,66 млн в 1990 г. возрастет до 6,26 млн. в 2050 г., что потребует значительных финансовых затрат на лечение, реабилитацию и обслуживание лиц пожилого возраста.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. (2008) An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J*, vol. 29, pp. 1316–26.
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. (2014) Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*, vol. 35(42), pp. 2950–9.
3. Kanis JA. (2013) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.*, vol. 24, no 1, pp. 23–57.
4. Sagalovsky S. (2012) Pathophysiological entity of cellulomolecular mechanisms of development of osteoporosis and atherosclerosis of vessels. *Int Med J*, vol. 18(4), pp. 71–8.



5. Lanzer P. (2014) Medial vascular calcification revised: review and perspectives. *Eur Heart J.*, vol. 35(23):1515–25. doi: 10.1093/eurheartj/ehu163.
6. Boonen S, Rosenberg E, Claessens F, Van der Schueren D, Papapoulos S. (2012) Inhibition of cathepsin K for treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep.*, vol. 10(1), pp. 73–9.
7. Holick MF. (2011) Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*, vol. 96, pp. 1911–1930.
8. Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A., Grey A., MacLennan G.S., Gamble G.D., Reid I.R. (2010) Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*, vol. 341, p. 3691.
9. Bolland M.J., Grey A., Avenell A., Gamble G.D., Reid I.R. (2011) 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. *BMJ*, vol. 342 (apr19).
10. Wang L, Manson JE, Sesso H.D. (2012) Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*, vol. 12, pp. 105–16.
11. Paziana K, Pazianas M. (2015) Calcium supplements controversy in osteoporosis: a physiological mechanism supporting cardiovascular adverse effects. *Endocrin*, vol. 48, pp. 776–8.
12. Lewis J.R., Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L., Chen J.S., Simpson JM, Lappe J. (2015) 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 Bone Miner Res*, vol. 30, pp. 165–75.
13. Chung M, Tang A.M, Fu.Z, Wang D.D, Newberry S.J. (2016) Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.*, vol. 165, pp. 856–866.
14. Kopecky SL. (2016) Lack of Evidence Linking Calcium With or Without Vitamin D Supplementation to Cardiovascular Disease in Generally Healthy Adults: A Clinical Guideline From the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med.*, vol. 165, pp. 867–868.