

ВРАЧ

ежемесячный научно-практический и публицистический журнал

Издается с мая 1990 года

№ 2

XIX век



XX век



XXI век



Авторитет и традиции — из века в век

- Современный подход к хирургической тактике у пациентов с остаточными посттуберкулезными изменениями легких
- Показатели систем гемостаза и фибринолиза, клинического анализа крови и С-реактивного белка у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2
- Выраженность сосудистого воспаления и его взаимосвязь с клинико-функциональными особенностями у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без сопутствующей кардиоваскулярной патологии
- Пациент с жалобами на кашель в первичном звене здравоохранения
- Клинико-функциональные особенности и качество жизни при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы
- Комплексный подход в лечении тяжелой туберкулезом легких и трахеобронхиального дерева с психологическим сопровождением
- Кальцификация сосудов и почек как следствие приема высокодозированных препаратов кальция и витамина D



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ
ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»

www.vrachjournal.ru
www.rusvrach.ru

февраль 2024

том 35

<https://doi.org/10.29296/25877305-2024-02-15>

Кальцификация сосудов и почек как следствие приема высокодозированных препаратов кальция и витамина D

В.И. Струков¹, доктор медицинских наук, профессор,
М.Ю. Сергеева-Кондраченко¹, доктор медицинских наук, профессор,
А.Г. Денисова¹, доктор медицинских наук,
И.Я. Моисеева², доктор медицинских наук, профессор,
О.П. Виноградова¹, доктор медицинских наук, профессор,
Е.С. Панина², кандидат медицинских наук, доцент,
Е.В. Петрова², кандидат медицинских наук, доцент,
Н.Г. Галкина², кандидат медицинских наук, доцент,
А.А. Пронькина², **О.С. Горина**³, **Д.Г. Елистратов**⁴,
С.С. Бурмистрова⁵, **Д.Д. Агафонов**²

¹Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России

²Пензенский государственный университет

³Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко

⁴Медицинский центр «Академия здоровья», Пенза

⁵Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

E-mail: villor3737@yandex.ru

В перечне антиостеопоротических средств важное место отводится кальцийсодержащим препаратам. Их потребление, зачастую в комплексе с высокими дозами витамина D, за последние пару десятилетий значительно возросло. Участились случаи бесконтрольного приема макроэлемента. Свою роль в этом сыграла и агрессивная реклама высокодозированных добавок кальция с кальциферолом зарубежного производства по телевидению. В наши дни врачам разных специальностей все чаще приходится сталкиваться с последствиями применения подобных препаратов. В статье описан механизм образования кальциевых отложений в сосудах и почках на фоне приема добавок кальция. Приведены результаты крупномасштабных исследований, доказывающих тесную взаимосвязь между высоким потреблением кальция и витамина D с кальцификацией сосудов, развитием сердечно-сосудистых заболеваний и нефролитиазом. Высказываются сомнения по поводу обоснованности и необходимости применения высокодозированных кальциевых добавок в лечении заболеваний скелета. Представлены возможности успешной терапии постменопаузального остеопороза без использования таких средств на примере препарата Остео-Вит D₃, не содержащего в своем составе кальций и высокие дозы кальциферола, но повышающего минеральную плотность костной ткани и уменьшающего объемы кальцификатов в сосудах и почках.

Ключевые слова: остеопороз, остеопения, перелом, кальций, кальцийсодержащие препараты, кальцификация сосудов, нефролитиаз, камни в почках, Остео-Вит D₃, витамин D.

Для цитирования: Струков В.И., Сергеева-Кондраченко М.Ю., Денисова А.Г. и др. Кальцификация сосудов и почек как следствие приема высокодозированных препаратов кальция и витамина D. Врач. 2024; 35 (2): 80–88. <https://doi.org/10.29296/25877305-2024-02-15>

Основным компонентом организма человека является кальций [1]. Макроэлемент участвует во многих происходящих в нем процессах: сокращении и расслаблении кровеносных сосудов и мышц, передаче нервных сигналов и функционировании мозга, внутриклеточной и гормональной секреции, свертывании крови, сворачивании белка, регулируемой гибели клеток (апоптозе) [2, 3]. Такой широкий диапазон функций минерала требует точной регуляции его уровня. Нормальная концентрация кальция в сыворотке крови в среднем составляет 2,15–2,55 ммоль/л, а содержание ионов макроэлемента во внутриклеточном цитозоле практически всех клеток чрезвычайно низкое – примерно в 10 000 раз меньше, чем во внеклеточной жидкости. Любое изменение этих показателей в большую или меньшую сторону чревато нарушением одной или более функций организма [4]. Поддержание гомеостаза кальция в клетках обеспечивается главным образом двумя кальциевыми насосами. Один из них находится в клеточной мембране и выкачивает ионы минерала из клетки. Другой перекачивает эти ионы в ячеистые внутриклеточные органеллы, такие как саркоплазматический ретикулум в мышечных клетках или митохондрии – во всех клетках.

Исследование ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» показало, что среднее потребление кальция среди людей старше 18 лет является недостаточным и составляет 510–560 мг/сут [5]. Схожие результаты были получены в ходе анкетирования с участием 13 941 женщины и 4077 мужчин в возрасте 50 лет и старше, проведенного в 2011–2012 гг. в рамках социальной программы «Остеоскрининг Россия». Выяснилось, что лишь 9% женщин и 7% мужчин потребляют адекватное количество кальция с продуктами питания [6]. В связи с этим населению была дана рекомендация восполнять дефицит минерала с помощью фармакологических средств.

Назначение препаратов с высоким содержанием кальция, нередко в сочетании со столь же высокими дозами (2000–5000 МЕ) витамина D, сегодня является неотъемлемой частью российских и мировых стандартов лечения и профилактики костных заболеваний. Однако такому подходу противостоят многочисленные зарубежные экспериментальные данные, демонстрирующие, что массовое применение высокодозированных добавок макроэлемента не решает проблему терапии и предупреждения развития остеопении, остеопороза и снижения риска переломов [7, 8]. Более того, оно способствует увеличению количества случаев кальцификации артерий, повышению риска сердечно-сосудистых катастроф и развития почечнокаменной болезни. В ретроспективных исследованиях с участием пожилых женщин, получавших 1000–1500 мг кальция в день, учащались случаи возникновения острого инфаркта миокарда [9–12].

На сегодняшний день все больше специалистов в разных странах придерживаются мнения, что в пожилом возрасте восполнять дефицит кальция необходимо из пищевых источников, а если такая возможность отсутствует, прибегать к помощи низкодозированных добавок минерала [13, 14]. Объясняется это тем, что при приеме кальцийсодержащих препаратов уровень макроэлемента в сыворотке крови резко повышается [12, 15, 16], что влечет за собой увеличение вероятности кальцификации сосудов и мягких тканей. При приеме кальция с пищей такого эффекта не наблюдается [9, 17].

К сожалению, многие люди не понимают, что критическое время для оптимального потребления кальция приходится на период формирования скелета, окно возможностей для построения крепких костей закрывается примерно к на-

чалу третьего десятилетия жизни. А мнение, что высокое потребление макроэлемента в пожилом возрасте способствует увеличению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и тем самым снижает риск переломов костей, является распространенным заблуждением.

МЕХАНИЗМ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ ПРИ ПРИЕМЕ ДОБАВОК КАЛЬЦИЯ

В детском возрасте до достижения пика костной массы происходит накопление кальция в костях с постоянной скоростью. Организм новорожденного содержит 30 г минерала, к периоду взрослой жизни этот показатель увеличивается до 1000–1200 г. В этом случае говорят о положительном балансе макроэлемента в организме. После наступает достаточно продолжительный этап сохранения набранного минерала — нулевой баланс. В это время уровни кальция, потребляемого с пищей и выводимого из организма, сопоставимы. Далее идет период отрицательного костного баланса, характеризующийся преобладанием процессов экскреции минерала над его всасыванием. Скелет женщины постменопаузального возраста, например, ежегодно теряет около 15 г кальция [18]. Очень высокое потребление минерала в это время нарушает работу регуляторной системы и способствует тем самым образованию неадекватного положительного баланса кальция, что было продемонстрировано в одном из исследований [19]. Здоровые люди, получавшие около 2000 мг макроэлемента в день с пищей и добавками, имели положительный баланс минерала на уровне 450 мг/сут.

У здоровых людей 1–2% кальция выводится из организма с выделяемой мочой (≤ 4 мг/кг массы тела в день), оставшиеся 99–98% всасываются обратно в почечных канальцах. Общий баланс кальция поддерживается за счет точной регулировки экскреции с мочой, равной чистому потреблению.

Одним из главных посредников кальциевого метаболизма выступает витамин D. В печени и почках он подвергается последовательному гидроксилированию с образованием биологически активной формы витамина — 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)D). 1,25(OH)D увеличивает всасывание ионов кальция (Ca^{2+}) в кишечнике, а также реабсорбцию макроэлемента в дистальных почечных канальцах и собирательных трубочках. Всасывание Ca^{2+} осуществляется посредством кальцийселективных каналов, которые экспрессируются в эпителиальных клетках почек и кишечника, а также посредством витамин-D-индуцируемого белка кишечника — кальбиндина. Синтез последнего в клетках кишечника усиливается при добавлении витамина D. Увеличение содержания кальбиндина способствует улучшению сорбции кальция. Кальбиндин связывает, удерживает макроэлемент, а также выполняет функцию своеобразного транспортера минерала, доставляя его непосредственно в эндоплазматический ретикулум эпителиальных клеток, через который кальций переносится к базальной мембране на противоположной стороне клетки, минуя ее внутриклеточную жидкость. Оттуда кальциевые насосы активно транспортируют минерал в организм [20]. Кроме того, витамин D вызывает усиленное образование лимонной кислоты в щелочной кайме слизистой кишечника. Лимонная кислота образует с кальцием растворимый комплекс цитрата кальция, который поступает в сыворотку крови, где окисляется с освобождением ионизированного кальция.

При чрезмерном приеме витамина D его нерегулируемое усвоение кишечником в сочетании со слабо регулируемым 25-гидроксилированием в печени может привести к токсич-

ческому уровню циркулирующего 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и избыточному количеству всасываемого кальция. Резкое повышение уровня макроэлемента в сыворотке крови тормозит процесс ультрафильтрации кальция через капилляры клубочка в почках. Последние в условиях высокого потребления кальция теряют способность поддерживать общий баланс минерала. Куда в этом случае уйдут излишки минерала?

Небольшое количество макроэлемента временно буферизуется в костной жидкости или костной оболочке [21]. Оставшаяся часть поглощается неминерализованным костным матриксом, образованным фенотипическими кальцифицирующими гладкомышечными клетками артерий и сердечных клапанов, трансформированными из гладкомышечных клеток сосудов [22–24].

Последний момент надо объяснить подробнее. Известно, что работа гладкомышечных клеток сосудов связана с высоким уровнем фенотипической пластичности для выполнения множества функций, включая производство внеклеточного матрикса и репарацию [25, 26]. При минеральном дисбалансе, повышенном уровне кальция такие клетки способны дифференцироваться в кальцифицирующие гладкомышечные клетки сосудов, напоминающие остеобласты [27, 28]. Такие гладкомышечные клетки используют для минерализации те же механизмы, что и остеобласты, увеличивают секрецию кальцифицирующих внеклеточных пузырьков [29, 30], но при этом сохраняют свою собственную идентичность [27]. Этот процесс напоминает нормальный остеогенез и является формой эктопической, то есть происходящей в нетипичном для этого месте, внекостной кальцификации. Выдвигается гипотеза, что прямым или косвенным индуктором трансдифференцировки гладкомышечных клеток сосудов в остеобластоподобный фенотип может выступать избыток витамина D, провоцирующий развитие гиперкальциемии и гиперфосфатемии [31–34]. Подтверждением данной точки зрения служит тот факт, что рецепторы витамина D присутствуют в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Предполагается, что через рецепторно-опосредованный механизм 1,25(OH)D₃ может напрямую регулировать клеточный гомеостаз кальция в клетках гладкой мускулатуры сосудов [35].

Эктопические кальцификации сосудов представляют собой серьезную клиническую проблему, ассоциирующуюся с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и повышенной смертностью. В ряде работ подчеркивается, что кальцификации артерий с большей вероятностью способствуют потреблению большого количества кальция за 1 раз в составе препарата, чем меньшие дозы минерала, принятые в течение дня с пищей, особенно у пожилых людей [9, 17].

Таким образом, в ситуации, когда способность почек выводить избыточный кальций, получаемый либо с добавками, либо из пищи, либо из обоих источников, снижается, роль поглотителя минерала в организме пожилых людей берет на себя преимущественно стенка артерий [36]. Отложение солей фосфата кальция в богатом гладкими мышцами медиальном слое крупных артерий, включая аорту, способствует ускорению сосудистого старения за счет увеличения жесткости сосудов, снижения их эластичности, повышения пульсового давления, снижения кровоснабжения органов и тканей [37]. Доказано, что кальцификация средней оболочки артерий нередко становится причиной развития гипертрофии левого желудочка [38]. При этом в патологический процесс вовлекается множество органов, что требует от врача знаний во многих

областях медицины, чтобы лучше понять возможные неблагоприятные последствия для здоровья сердечно-сосудистой системы и других систем и органов.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВЫСОКОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ С КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ СОСУДОВ И РАЗВИТИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Потребление препаратов кальция с витамином D или без него в последние десятилетия заметно возросло, особенно среди женщин в постменопаузе, подверженных остеопорозу и переломам костей [39]. В надежде предотвратить развитие или вылечить остеопороз пожилые люди принимают препараты минерала, что служит увеличению риска развития неблагоприятных последствий положительного баланса кальция, включая кальцификацию сосудов. Взаимосвязь между долгосрочным приемом высокодозированных препаратов кальция и кальцификацией сосудов продемонстрирована в ряде научно-исследовательских работ.

Так, в лонгитюдном когортном исследовании [40] в течение 10 лет наблюдались 5448 мужчин и женщин в возрасте 45–84 лет без клинически диагностированных ССЗ. В зависимости от среднего количества потребляемого в сутки кальция все испытуемые были поделены на 5 групп (квинтилей, Q):

- I группа (Q1) – обследуемые с пищей и добавками кальция в среднем получали 313,3 мг кальция в сутки (из них 12,93% – с добавками);
- II группа (Q2) – 540,3 мг (29,3% – с добавками);
- III группа (Q3) – 783,0 мг (46,4% – с добавками);
- IV группа (Q4) – 1168,9 мг (59,6% – с добавками);
- V группа (Q5) – 2157,4 мг (75% – с добавками).

Перед началом исследования всем участникам была выполнена компьютерная томография с целью определения исходного уровня кальцификации коронарной артерии. Через 10 лет на повторное сканирование явились 2742 человека. Эти пациенты были включены в продольный анализ, по итогам которого установлено, что риск развития кальцификации коронарной артерии был на 22% выше у тех участников исследования, кто принимал добавки кальция, по сравнению с теми, кто этого не делал. Самая низкая вероятность возникновения кальцификации коронарной артерии была отмечена у тех испытуемых с наибольшим потреблением кальция (V группа, Q5), для которых источником минерала служила пища. Авторами сделаны выводы: взаимосвязь между потреблением кальция и риском ССЗ зависит от источника поступления минерала; потребление большого количества кальция с пищей снижает риск развития кальцификации коронарных артерий, с высокодозированными кальцийсодержащими препаратами – повышает эту вероятность.

В 2021 г. группа специалистов из США и Австралии обнародовала итоги анализа 9 проспективных рандомизированных исследований, целью которого была оценка влияния перорального приема добавок кальция на последовательные изменения уровня минерала в коронарных артериях пациентов с ишемической болезнью сердца и развития коронарной кальцификации [41]. Из этих исследований были отобраны для участия в анализе 447 пациентов, получавших добавки кальция, и 4700 пациентов, не получавших кальций. Средний возраст участников составлял 58,2–59,2 года, период наблюдения – 18–24 мес. В качестве метода визуализации для измерения кальцификации бляшек и объема атеромы использовалось внутрисосудистое УЗИ коронарных артерий. Данная работа наглядно продемонстрировала, что за относительно короткий период времени (по сравнению с продолжительно-

стью терапии высокодозированными препаратами кальция, обычно назначаемой людям с соответствующими клиническими показаниями), пероральный прием кальция способен значительно увеличить кальцификацию коронарных сосудов, независимо от сопутствующих изменений объема атеромы, терапии варфарином, статинами и функции почек. Можно лишь предполагать, какова будет степень кальцификации коронарной атеромы после гораздо более длительного периода терапии добавками кальция.

Исследования на животных также подтверждают негативное влияние приема добавок кальция на состояние сосудов. В 2022 г. представлены результаты экспериментальной работы французских исследователей [42]. В ходе ее проведения оценивалось влияние длительного приема добавок витамина D и кальция на процесс кальцификации сосудов у мышей, страдающих эластичной псевдоксантомой. Выяснилось, что такие препараты ускоряют кальцификацию аорты и почечных артерий.

Аортальный стеноз – наиболее распространенное в развитых странах заболевание клапанов сердца у взрослых, которое характеризуется тяжелой кальцификацией. Единственный эффективный метод его лечения на сегодняшний день – протезирование аортального клапана. Попытку выявить связь между прогрессированием аортального стеноза, смертностью от данного заболевания и пероральным приемом добавок кальция и витамина D предприняли американские исследователи [43]. В течение 69 мес они вели наблюдение за 2657 пациентами (средний возраст – 74 года), страдающими стенозом легкой и среднетяжелой степени; 1292 (49%) пациента не принимали препараты кальция и витамина D, 332 (12%) принимали только витамин D, 1033 (39%) принимали добавки кальция с витамином D. Установлено, что в протезировании аортального клапана чаще нуждались те пациенты, которые принимали кальций с витамином D. Риск смертности от всех причин и ССЗ также был выше у пациентов, принимавших кальций с витамином D. Таким образом, дополнительный прием минерала с кальциферолом достоверно увеличивал риск сердечно-сосудистых катастроф.

Метаанализ 30 научных работ, посвященных взаимосвязи сосудистой кальцификации с ССЗ и охватывающих в общей совокупности 218 000 участников, наблюдаемых в течение 10 лет, показал, что наличие кальцификации артериальной стенки в 3–4 раза повышает риск общей смертности и вероятность развития ССЗ [44]. Более того, уровень кальция в коронарных артериях (индекс кальциноза по Agatston) является прогностическим параметром развития ишемической болезни сердца и мозговых инсультов [45, 46].

Влияние приема высокодозированных препаратов кальция на увеличение риска инфаркта миокарда и инсульта у пациентов доказано в целом ряде крупномасштабных исследовательских работ и в настоящий момент не подвергается сомнению [9–12, 47–55].

КОРРЕЛЯЦИЯ ЧРЕЗМЕРНОГО ПРИЕМА ВИТАМИНА D И КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что чрезмерный прием витамина D может приводить к кальцификации сосудов. Патология особенно широко распространена у пациентов с хронической болезнью почек, которые среди прочего получают добавки с витамином D.

Так, на животных моделях показано, что внутримышечное введение высоких доз витамина D₃ вызывает кальцификацию аорты в виде большого количества агрегированных отложе-

ний солей минерала в сосудистой стенке [56–59]. Эти данные современные исследователи используют для создания модели кальцификации сосудов на крысах, которая демонстрирует многочисленности сходства с сосудистой кальцификацией у человека, возникающей при сахарном диабете, терминальной стадии заболевания почек и атеросклерозе. Высказываются предположения, что эффект отложений солей кальция в стенках сосудов может быть вызван окислительным стрессом, который индуцируется и усугубляется избыточным поступлением кальциферола в организм. В пользу этой версии говорит тот факт, что антиоксидант витамин Е в эксперименте снижал риск кальцификации сосудов [60].

Исследования с участием людей показали схожие результаты. Специалисты из США в течение 28 лет отслеживали естественное развитие сосудистой кальцификации у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (28 мужчин и 10 женщин), находящихся на длительном гемодиализе в Университетской больнице Южного Манчестера [61]. Средний возраст участников эксперимента на момент начала диализа составлял 32,3 года. Метаболиты витамина D получали 27 пациентов, не получали такую терапию 8 больных. Кроме метаболитов витамина D, получаемых перорально или внутривенно, а также пероральных фосфатсвязывающих средств, участники исследования по большей части не принимали лекарства, в частности сердечно-сосудистые препараты. Каждый пациент 3 раза в год проходил полное клиническое обследование; анализировались показатели его биохимического профиля, в том числе уровень витамина D. Рассчитывались средняя дневная и кумулятивная дозы получаемого кальциферола. Полученные сведения заносились в базу данных вместе с информацией о степени кальцификации для каждого года исследования. Во всех случаях, когда (1,25(OH)D) применялся непрерывно в течение 2 лет (по поводу тяжелого автономного гиперпаратиреоза), наблюдалось заметное увеличение сосудистой кальцификации. Авторы работы рекомендуют назначать данный метаболит с осторожностью и тщательно контролировать его уровень в сыворотке крови.

Аналогичные результаты были получены немецкими исследователями из отделения детской нефрологии Медицинского университета Шарите [62]. Использование высокодозированных препаратов витамина D у молодых людей, с детства страдающих хронической болезнью почек, ассоциировалось с различными сердечно-сосудистыми аномалиями, включая кальцификацию коронарных артерий.

В одной из недавних работ изучалась взаимосвязь высокой концентрации 25(OH)D в сыворотке крови с кальцификацией сосудов у европеоидов и афроамериканцев [63]. Исследователи сообщили, что увеличение количества витамина D у европеоидных граждан США приводило к увеличению артериальной кальцификации брюшной аорты и объяснили эту зависимость тем, что более высокий уровень 25(OH)D способствует более активному всасыванию кальция в кишечнике и отложению макроэлемента в других органах.

Взаимосвязь уровней потребления витамина D с атеросклеротической кальцификацией и кальцификацией аорты на сегодняшний день не вызывает сомнений. Скорее всего она включает в себя множество механизмов в рамках сложной костно-сосудисто-почечной эндокринной оси. Клинические исследования показывают, что существует узкий диапазон уровней витамина D, в пределах которого оптимизируется функция сосудов, а уровни выше или ниже этого диапазона значительно повышают риск ССЗ [64, 65].

КАЛЬЦИФИКАЦИЯ СОСУДОВ И ПОЧЕЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ – ЗВЕНЬЯ ОДНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЦЕПИ

С сердечно-сосудистыми факторами риска и кальцификацией сосудов часто ассоциируется почечнокаменная болезнь [66, 67]. Точный механизм, связывающий названные патологии, неясен. И ткани сосудистой системы, и ткани почек содержат рецепторы, чувствительные к кальцию и витамину D, которые играют ключевую роль в регуляции гомеостаза минерала. Высказываются предположения, что нарушение функций таких рецепторов и гомеостаза кальция может быть объединяющим звеном между нефролитиазом и кальцификацией сосудов [68]. Состав камней в почках аналогичен составу бляшек, образующихся во время сосудистой кальцификации: в обоих случаях наблюдаются кристаллы гидроксиапатита, смешанные с органическим матриксом [69–71]. Все больше исследований указывают на единые патофизиологические пути формирования кальциевых отложений в почках и сосудах, что говорит о том, что оба заболевания являются формами патологической биоминерализации, или эктопической кальцификации [72]. Выявленная сосудистая кальцификация может быть использована в качестве прогностического параметра развития мочекаменной болезни [73]. В недавнем крупном метаанализе китайских специалистов (n=69 135, из которых у 10 052 выявлены сосудистые кальцификации, у 4728 – камни в почках) продемонстрировано, что у пациентов с кальцификацией непочечных сосудов риск мочекаменной болезни на 54% выше по сравнению с контрольной группой, включавшей пациентов без сосудистой кальцификации [73]. Какое влияние на вероятность образования камней в почках оказывает прием высокодозированных кальцийсодержащих препаратов?

В периоды потребления высоких доз кальция количество минерала, выводимого с мочой, значительно возрастает. Приводятся данные о среднем повышении экскреции кальция с мочой на 55–72 мг при увеличении суточной дозы минерала на каждые 1000 мг [74]. Ненормальное перенасыщение мочи кальцием является одним из основных, наиболее распространенных факторов образования камней в почках [75, 76].

Влияние добавок кальция на вероятность развития нефролитиаза изучалось в крупнейшем рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании Women's Health Initiative с участием 36 282 женщин в постменопаузе [77]. 18 176 женщин получали 500 мг карбоната кальция и 200 МЕ витамина D₃ 2 раза в день (1000 мг и 400 МЕ в день соответственно), 18 106 женщин получали плацебо в среднем в течение 7 лет. За это время риск образования камней в группе приема кальция и витамина D увеличился на 17% по сравнению с группой плацебо. Аналогичные результаты получены в проспективном когортном исследовании с участием 91 731 женщины, у которых в анамнезе не было камней в почках [78]. В ходе 12-летнего наблюдения среди женщин, принимавших препараты кальция, было зафиксировано увеличение риска развития почечнокаменной болезни на 20%. Потребление же высоких доз кальция с пищей, напротив, снижало вероятность образования конкрементов в почках, что было показано в ходе проспективного исследования, результаты которого были представлены в 1993 г. [79]. Анализ данных о питании и мочеиспускании 45 619 здоровых мужчин в возрасте 40–75 лет, у которых в прошлом не было нефролитиаза, продемонстрировал, что диета с низким содержанием кальция в пище на 50% повышает вероятность образования камней в почках по сравнению с таковой при нормальном потре-

блении кальция. Высокое же потребление минерала с пищей, напротив, снижает этот риск. Столь различные эффекты минерала, получаемого из различных источников, исследователи объяснили разными типами кальция, присутствующего в пищевых продуктах и в составе кальцийсодержащих препаратов. По их мнению, кальций, поступающий с пищей, снижает всасывание оксалатов.

У здоровых женщин в постменопаузе, а также у молодых женщин добавки кальция могут повышать восприимчивость к образованию камней в моче в долгосрочной перспективе, на что указывают авторы исследования [80]. При этом они отмечают, что потребление кальцийсодержащих препаратов на основе цитратной соли минерала во время еды может сыграть защитную роль в плане развития мочекаменной болезни [80].

Долгое время оставался спорным вопрос, могут ли увеличивать экскрецию кальция с мочой и провоцировать образование камней в почках добавки витамина D и высокие концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. В ходе исследований удалось установить, что совместный прием кальция и витамина D вызывает значительное повышение уровня минерала в моче и тем самым способствует формированию в почках камней [81, 82].

В крупном метаанализе, включавшем исследования, опубликованные до октября 2015 г., показано, что прием витаминов D₃ или D₂ отдельно или в комплексе с кальцием значительно повышает риск гиперкальциемии (примерно на 50%) и гиперкальциурии (на 64%). Два масштабных Кокрейновских метаанализа сообщили о значительном увеличении риска образования камней в почках на 17% на фоне приема витамина D [83, 84]. Кроме того, некоторые метаанализы продемонстрировали, что у пациентов с гиперкальциурией и нефролитиазом уровни 25(OH)D в сыворотке крови выше [85, 86].

ПОВЫШЕНИЕ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ БЕЗ РИСКА КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ И КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ В ПОЧКАХ

На сегодняшний день накоплено немало доказательств того, что прием высокодозированных препаратов кальция и витамина D не приводит к повышению МПКТ и не снижает риска переломов [7, 8, 87–91]. В пользу этого утверждения говорит и тот факт, что афроамериканцы и большинство темнокожих африканцев потребляют минерал в малых дозах и имеют более низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению с американцами-европеоидами, но при этом имеют высокую МПКТ [14, 92, 93].

Учитывая сказанное, необходимо с большей осторожностью подходить к назначению добавок кальция и витамина D, особенно тех, которые содержат высокие дозы этих веществ. Такие препараты должны рекомендоваться только пациентам, которые в силу социальных причин не могут удовлетворить свои ежедневные потребности в полноценном питании.

В терапии лиц, страдающих остеопенией и остеопорозом на фоне достаточного потребления кальцийсодержащих пищевых продуктов, могут применяться препараты, не имеющие в своем составе минерал, но позволяющие нормализовать его обмен в организме. Особого внимания в этой связи заслуживает отечественный остеопротектор Остео-Вит D₃, активными составляющими которого являются HDBA органик комплекс (100 мг), витамины D₃ (7,50 мкг или 300 МЕ) и В₆ (0,8 мг).

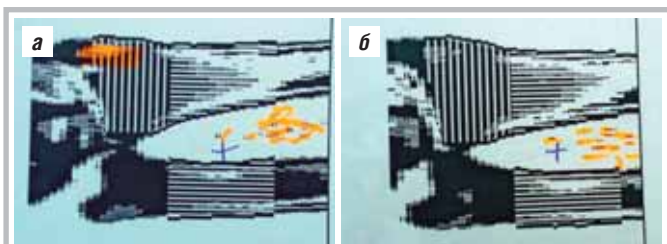
Первый из перечисленных компонентов представляет собой законсервированное по особой запатентованной технологии [94] молочко пчелиных трутней — субстанцию с до-

казанным гонадотропным действием [95]. Это натуральный концентрат биологически активных веществ. В его составе обнаружены 20 аминокислот (в том числе 10 незаменимых), 30 высших жирных кислот (в том числе 3 ненасыщенные), сложные эфиры жирных кислот, водо- и жирорастворимые витамины — витамины А, Е, D, группы В (пантотеновая, никотиновая и фолиевая кислоты), а также бета-каротин, ферменты, фосфолипиды, минералы (в том числе железо, цинк, медь, кобальт, марганец), энтомологические гормоны (тестостерон, прогестерон, пролактин, эстрадиол) [96, 97]. Благодаря последним трутневый расплод способен оказывать стимулирующее действие на эндокринную систему человека, в частности центральные механизмы регуляции выработки андрогенов. При недостатке мужских половых гормонов прием пчелопродукта обеспечивает восстановление их уровня до нормы без риска возникновения гормональных нарушений [95]. Тестостерон, в свою очередь, стимулирует пролиферацию в костном мозге мезенхимальных стволовых клеток-предшественников, известных своей способностью дифференцироваться в различные виды клеток костной и хрящевой тканей, в том числе остеобласты [98]. С увеличением численности последних активируются процессы минерализации органического матрикса. Благодаря этому обеспечивается естественное выведение кальция из сосудистого русла в кровь и восстановление костной ткани при остеопорозе и переломах собственными силами организма.

Еще один важный компонент препарата — колекальциферол (витамин D₃) — играет значимую роль в осуществлении костного ремоделирования, поддержании гомеостаза кальция и фосфора в организме. С одной стороны, он участвует в костеобразовании: опосредованно — через стимуляцию абсорбции кальция и фосфора в тонком кишечнике [99], напрямую — путем прямого регулирующего влияния на клетки костной и хрящевой ткани через свои рецепторы на хондроцитах, остеобластах, остеocyтах и остеокластах [100]. С другой стороны, доказана способность витамина D усиливать костную резорбцию [101]. Среди всех клеток костной системы главной мишенью для активного метаболита витамина D кальцитриола являются остеобласты [102]. Показано, что витамин D₃ оказывает анаболическое действие на костную ткань [103]. Препарат Остео-Вит D₃ содержит наиболее биодоступную форму витамина D — колекальциферол (витамин D₃), отличающуюся от эргокальциферола (витамина D₂) большей скоростью преобразования в активные формы и продолжительностью действия, а также меньшей токсичностью [104]. Причем доза колекальциферола подобрана таким образом, чтобы исключить риски развития гиперкальциемии, гиперкальциурии и нефролитиаза, но при этом не снизить эффективности кальциферола в поддержании гомеостаза кальция.

Витамин В₆ принимает непосредственное участие в биохимических реакциях и процессах, напрямую связанных с метаболизмом костной ткани. Будучи составной частью лизилоксидазы — фермента, обеспечивающего образование поперечных сшивок между соседними цепями коллагена, он придает волокнам фибриллярного белка, составляющего основу костной ткани, особую прочность [105]. Витамин В₆ активирует обменные процессы в миофибриллах, что важно для восстановления мышечной функции после перелома [106].

В нашей клинической практике применение Остео-Вита D₃ у пациентов с кальцификацией сосудов и мягких тканей показало весьма обнадеживающие результаты [107–109]. Отложения солей достоверно уменьшались. Примечательно, что это происходило на фоне повышения МПКТ (см. рисунок).



Пациентка, 64 года. Постменопаузальный остеопороз, полостные образования в трабекулярных отделах костей, гиперминерализация мягких тканей на фоне приема в течение 1 года высокодозированного препарата кальция зарубежного производства (кальция карбонат – 1250 мг, витамин D₃ – 5,0 мкг, или 200 МЕ): а – до терапии препаратом Остео-Вит D₃; б – после курса терапии препаратом Остео-Вит D₃ – полостные образования закрылись, кальциевые отложения уменьшились в объеме

Patient, 64 years old. Postmenopausal osteoporosis, cavity formations in trabecular bone sections, hypermineralization of soft tissues against the background of taking a high-dose foreign-made calcium preparation (calcium carbonate – 1250 mg, vitamin D₃ – 5.0 mcg, or 200 IU) for 1 year: a – before therapy with Osteo-Vit D₃; b – after a course of therapy with Osteo-Vit D₃ – cavity formations closed, calcium deposits decreased in volume

Предположительно, механизм действия препарата связан с перераспределением собственных минеральных запасов организма. Под его влиянием кальций выводится из нетипичных для его локализации мест (сосудов, почек и др.) и поступает в костную ткань, повышая ее минеральную плотность. Поскольку кальций отсутствует в составе препарата, опасность его передозировки и развития гиперкальциемических состояний полностью исключена.

В свете сказанного считаем, что медицинским специалистам и лицам, осуществляющим руководство сферой здравоохранения в нашей стране, необходимо внести коррективы в протоколы ведения больных с остеопенией и остеопорозом, развивающихся на фоне гиперкальциемии, больше внимания уделять перспективным российским фармакологическим разработкам в области остеологии, изучению их эффективности и безопасности, регулярно доводить до сведения населения информацию об опасности бесконтрольного приема высоких доз кальция (в сочетании с витамином D или без него), особенно из непивших источников, необходимости строгого соблюдения дозировок, рекомендованных врачом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая растущую озабоченность медицинского сообщества опасными последствиями для здоровья зачастую бесконтрольного применения высокодозированных препаратов кальция и витамина D, очевидно необходимо внедрения в российский лечебный стандарт и практику терапии заболеваний опорно-двигательной системы остеопротекторов нового уровня, которые позволяли бы повышать МПКТ без риска кальцификации сосудов и развития нефролитиаза. В данном контексте особое внимание следует обратить на отечественный препарат Остео-Вит D₃. Наш опыт позволяет рекомендовать данный остеопротектор пациентам с остеопенией и остеопорозом, которые длительное время безрезультатно принимали высокодозированные препараты кальция с кальциферолом или без него и получили осложнения такой терапии в виде кальцификации сосудов и мягких тканей, а также

лицам, страдающим артритами, артрозами. Препарат не только повышает МПКТ, но и устраняет опасные для жизни последствия лечения высокими дозами кальция.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Пигарова Е.А. Физиология обмена кальция в почках. *Ожирение и метаболизм*. 2011; 8 (4): 3–8 [Pigarova E.A. Physiology of calcium metabolism in kidneys. *Obesity and metabolism*. 2011; 8 (4): 3–8 (in Russ.)]. DOI: org/10.14341/2071-8713-5296
2. Bading H. Nuclear calcium signalling in the regulation of brain function. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14 (9): 593. DOI: 10.1038/nrn3531
3. Orrenius S., Gogvadze V., Zhivotovsky B. Calcium and mitochondria in the regulation of cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 460: 72–81. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.01.137
4. Пигарова Е.А. Роль кальция в профилактике и лечении остеопороза. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2015; 46: 20–5 [Pigarova E.A. The Role of Calcium in Preventing and Treating Osteoporosis. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2015; 46: 20–5 (in Russ.)].
5. Батурилин А.К. Состояние питания и пути его оптимизации. Федеральные и региональные аспекты. Здоровое питание – здоровая нация: мат-лы Всерос. научно-практич. конференции. Москва, 16–19 сентября, 2009 [Baturin A.K. Sostoyaniye pitaniya i puti ego optimizatsii. Federal'nye i regional'nye aspekty. Zdorovoe pitanie – zdorovaya natsiya: mat-ly Vseros. nauchno-praktich. konferentsii. Moskva, 16–19 sentyabr', 2009 (in Russ.)].
6. Никитинская О.А., Торощова Н.В. «Остеоскрининг Россия»: потребление кальция жителями различных регионов страны. *Современная медицина. Травматология/Ортопедия. Хирургия*. 2018; 2 (10): 43–6 [Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V. "Osteoscreening Russia": calcium consumption by residents of different regions of the country. *Modern Medicine. Traumatology/Orthopedics. Surgery*. 2018; 2 (10): 43–6 (in Russ.)].
7. Anderson J.J.B., Roggenkamp K.J., Suchindran C.M. Calcium intakes and femoral and lumbar bone density of elderly US men and women: National Health and Examination Survey 2005–2006 analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 4531–9. DOI: 10.1210/jc.2012-1407
8. Tai V., Leung W., Grey A. et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 351: h4183. DOI: 10.1136/bmj.h4183
9. Bolland M.J., Barber P.A., Doughty R.N. et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: Randomized controlled trial. *BMJ*. 2008; 336 (7638): 262–6. DOI: 10.1136/bmj.39440.525752.BE
10. Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A. et al. Effect of calcium supplementation on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: Meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: C3691. DOI: 10.1136/bmj.c3691
11. Pennit K., Tupperainen M.T., Honkanen R. et al. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52–62-year-old women: The kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *Maturitas*. 2009; 63 (1): 73–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.03.006
12. Reid I.R., Bolland N.J., Avenell A. et al. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporos Int*. 2011; 22 (6): 1649–58. DOI: 10.1007/s00198-011-1599-9
13. Bauer D.C. Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. *N Engl J Med*. 2013; 369 (16): 1537–43. DOI: 10.1056/NEJMc1210380
14. Anderson J.J.B., Klemmer P. J. Risk of High Dietary Calcium for Arterial Calcification in Older Adults. *Nutrients*. 2013; 5 (10): 3964–74. DOI: 10.3390/nu5103964
15. Karp H.J., Ketola M.E., Lamberg-Allardt C.J.E. Acute effects of calcium carbonate, calcium citrate and potassium citrate on markers of calcium and bone metabolism in young women. *Br J Nutr*. 2009; 102: 1341–7. DOI: 10.1017/S0007114509990195
16. Heaney R.P., Dowell M.S., Bierman J., et al. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *J Am Coll Nutr*. 2001; 20: 239–46. DOI: 10.1080/07315724.2001.10719038
17. Wang T.K., Bolland M.J., van Pelt N.C. et al. Relationships between vascular calcification, calcium metabolism, bone density, and fractures. *J Bone Miner Res*. 2010; 25 (12): 2777–85. DOI: 10.1002/jbmr.183
18. Chandran M., Tay D., Mithal A. Supplemental calcium intake in the aging individual: implications on skeletal and cardiovascular health. *Aging Clin Exp Res*. 2019; 31 (6): 765–81. DOI: 10.1007/s40520-019-01150-5
19. Spiegel D.M., Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int*. 2011; 81: 1116–22. DOI: 10.1038/ki.2011.490
20. Balesaria S., Sangha S., Walters J.R. Human duodenum responses to vitamin D metabolites of TRPV6 and other genes involved in calcium absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009; 297 (6): G1193-7. DOI: 10.1152/ajpgi.00237.2009
21. Talmage R.V. Foreword. In *Calcium and Phosphorus in Health and Disease*; Anderson J.J.B., Garner S.C., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 1996.
22. Watson K.E., Bostrom K., Ravindranath R. et al. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest*. 1994; 93 (5): 2106–13. DOI: 10.1172/JCI117205
23. Demer L.L. Vascular calcification and osteoporosis: Inflammatory responses to oxidized lipids. *Int J Epidemiol*. 2002; 31 (4): 737–41. DOI: 10.1093/ije/31.4.737
24. Giachelli C.M. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int*. 2009; 75: 890–8. DOI: 10.1038/ki.2008.644
25. Rensen S.S.M., Doevendans P.A.F.M., van Eys G.J.J.M. Regulation and characteristics of vascular smooth muscle cell phenotypic diversity. *Neth Heart J*. 2007; 15: 100–8. DOI: 10.1007/BF03085963

26. Iyemere V.P., Proudfoot D., Weissberg P.L. et al. Vascular smooth muscle cell phenotypic plasticity and the regulation of vascular calcification. *J Intern Med.* 2006; 260: 192–210. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01692.x
27. Alves R.D.A.M., Eijken M., van de Peppel J. et al. Calcifying vascular smooth muscle cells and osteoblasts: independent cell types exhibiting extracellular matrix and biomineralization-related mimics. *BMC Genomics.* 2014; 15: 965. DOI: 10.1186/1471-2164-15-965
28. Houben E., Neradova A., Schurgers L.J. et al. The influence of phosphate, calcium and magnesium on matrix Gla-protein and vascular calcification: a systematic review. *G Ital Nefrol.* 2016; 33: 6.
29. Reynolds J.L., Joannides A.J., Skepper J.N. et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2857–67. DOI: 10.1097/01.ASN.0000141960.01035.28
30. Kapustin A.N., Chatrou M.L., Drozdov I. et al. Vascular smooth muscle cell calcification is mediated by regulated exosome secretion. *Circ Res.* 2015; 116: 1312–23. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305012
31. Huybers S., Bindels R.J. Vascular calcification in chronic kidney disease: new developments in drug therapy. *Kidney Int.* 2007; 72: 663–5. DOI: 10.1038/sj.ki.5002477
32. Tukaj C., Kubasik-Jurancic J., Kraszpuski M. Morphological changes of aortal smooth muscle cells exposed to calcitriol in culture. *Med Sci Monit.* 2000; 6: 668–74.
33. Rebsamen M.C., Sun J., Norman A.W. et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ induces vascular smooth muscle cell migration via activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Circ Res.* 2002; 91: 17–24. DOI: 10.1161/01.res.0000025269.60668.0f
34. Tukaj C. Enhanced proliferation of aortal smooth muscle cells treated by 1,25(OH)₂D₃ in vitro coincides with impaired formation of elastic fibres. *Int J Exp Pathol.* 2008; 89: 117–24. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2008.00578.x
35. Inoue T., Kawashima H. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulates 45Ca²⁺-uptake by cultured vascular smooth muscle cells derived from rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988; 152 (3): 1388–94. DOI: 10.1016/s0006-291x(88)80439-x
36. Nordin B.E.C. Calcium, Phosphate, and Magnesium Metabolism. Churchill Livingstone: Edinburgh, UK, 1976, p. 41.
37. Roberts W.C. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol.* 1986; 58 (6): 572–4. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90045-7
38. Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D. et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocr Rev.* 2004; 25: 629–72. DOI: 10.1210/er.2003-0015
39. Kantor E.D., Rehm C.D., Du M. et al. Trends in dietary supplement use among US adults from 1999–2012. *JAMA.* 2016; 316: 1464–74. DOI: 10.1001/jama.2016.14403
40. Anderson J.J.B., Kruszka B., Delaney J.A.C. et al. Calcium Intake From Diet and Supplements and the Risk of Coronary Artery Calcification and its Progression Among Older Adults: 10-Year Follow-up of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc.* 2016; 5 (10): e003815. DOI: 10.1161/JAHA.116.003815
41. Bazarbashi N., Kapadia S.R., Nicholls S.J. et al. Oral Calcium Supplements Associate With Serial Coronary Calcification: Insights From Intravascular Ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021; 14 (1): 259–68. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.06.030
42. Boudierlique E., Tang E., Zaworski J. et al. Vitamin D and Calcium Supplementation Accelerate Vascular Calcification in a Model of Pseudoxanthoma Elasticum. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (4): 2302. DOI: 10.3390/ijms23042302
43. Kassis N., Harii E.H., Karrthik A.K. et al. Supplemental calcium and vitamin D and long-term mortality in aortic stenosis FREE. *Heart.* 2022; 108: 964–72. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320215
44. Rennenberg R.J., Kessels A.G.H., Schurgers L.J. et al. Vascular calcification as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5: 185–97. DOI: 10.2147/vhrm.s4822
45. Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J. et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1336–45. DOI: 10.1056/NEJMoa072100
46. Vliegenthart R., Hollander M., Breteler M.M.B. et al. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Stroke.* 2002; 33: 462–5. DOI: 10.1161/hs0202.103071
47. Heaney R.P., Kopecky S., Maki K.C., et al. A review of calcium supplements and cardiovascular disease risk. *Adv Nutr.* 2012; 3: 763–71. DOI: 10.3945/an.112.002899
48. Li K., Kaaks R., Linseisen J. et al. 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). *Heart.* 2012; 98: 920–5. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301345
49. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. et al. 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.* 2011; 342: d2040. DOI: 10.1136/bmj.d2040
50. Khan S.U., Khan M.U., Riaz H. et al. Effects of nutritional supplements and dietary interventions on cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence MAP. *Ann Intern Med.* 2019; 171: 190–8. DOI: 10.7326/M19-0341
51. Bolland M.J., Grey A., Reid I.R. Calcium supplements and cardiovascular risk: 5 years on. *Ther Adv Drug Saf.* 2013; 4: 199–210. DOI: 10.1177/2042098613499790
52. Larsson S.C. Are calcium supplements harmful to cardiovascular disease? *JAMA Intern. Med.* 2013; 173: 647–8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.3769
53. Reid I.R. Cardiovascular effects of calcium supplements. *Nutrients.* 2013; 5: 2522–9. DOI: 10.3390/nu5072522
54. Xiao D.Q., Murphy R. Dietary and supplemental calcium intakes in relation to mortality from cardiovascular diseases in the NIH-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern.* 2013; 173: 639–46. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.3283
55. Tankeu A.T., Ndiip Agbor V., Noubiap J.J. Calcium supplementation and cardiovascular risk: a rising concern. *J Clin Hypertens.* 2017; 19: 640–6. DOI: 10.1111/jch.13010
56. Niederhoffer N., Bobryshev Y., Lartaud-Idjouadiene I. et al. Aortic calcification produced by vitamin D₃ plus nicotine. *J Vasc Res.* 1997; 34: 386e98. DOI: 10.1159/000159247
57. Gong C., Li L., Qin C. et al. The involvement of Notch1-RBP-Jk/Msx2 signaling pathway in aortic calcification of diabetic nephropathy rats. *J Diabetes Res.* 2017; 2017: 8968523. DOI: 10.1155/2017/8968523
58. Bas A., Lopez I., Perez J. et al. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 484–90. DOI: 10.1359/JBMR.051211
59. Henley C., Colloton M., Cattley R.C. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ but not calcitriol HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 1370–7. DOI: 10.1093/ndt/gfh834
60. Tang F.T., Chen S.R., Wu X.Q. et al. Hypercholesterolemia accelerates vascular calcification induced by excessive vitamin D via oxidative stress. *Calcif Tissue Int.* 2006; 79 (5): 326–39. DOI: 10.1007/s00223-006-0004-8
61. Goldsmith D.J., Covic A., Sambrook P.A. et al. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron.* 1997; 77: 37–43. DOI: 10.1159/000190244
62. Briesse S., Wiesner S., Will J.C. et al. Arterial and cardiac disease in young adults with childhood-onset end-stage renal disease—impact of calcium and vitamin D therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 1906–14. DOI: 10.1093/ndt/gfh098
63. Thamattoor A. Race/ethnicity differences in vitamin D levels and impact on cardiovascular disease, bone health, and oral health. *medRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.01.02.21249149 URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.02.21249149v1>
64. Hsu J.J., Tintut Y., Demer L.L. Vitamin D and Osteogenic Differentiation in the Artery Wall. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 (5): 1542–47. DOI: 10.2215/CJN.01220308
65. Shroff R., Egerton M., Bridel M. et al. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1239–46. DOI: 10.1681/ASN.2007090993
66. Bargagli M., Mochhala S., Robertson W.G., et al. Urinary Metabolic Profile and Stone Composition in Kidney Stone Formers with and without Heart Disease. *J Nephrol.* 2022; 35 (3): 851–7. DOI: 10.1007/s40620-021-01096-w
67. Ferraro P.M., Marano R., Primiano A., et al. Stone Composition and Vascular Calcifications in Patients with Nephrolithiasis. *J Nephrol.* 2019; 32 (4): 589–94. DOI: 10.1007/s40620-019-00619-w
68. Liu C.-J., Cheng C.-W., Tsai Y.-S. et al. Crosstalk between Renal and Vascular Calcium Signaling: The Link between Nephrolithiasis and Vascular Calcification. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (7): 3590. DOI: 10.3390/ijms22073590
69. Villa-Bellocera R. Vascular calcification: key roles of phosphate and pyrophosphate. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (24): 13536. DOI: 10.3390/ijms222413536
70. Lieske J.C., Rule A.D., Krambeck A.E. et al. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9 (12): 2141–6. DOI: 10.2215/CJN.05660614
71. Khan S.R., Canales B.K., Dominguez-Gutierrez P.R. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17 (6): 417–33. DOI: 10.1038/s41581-020-00392-1
72. Khan S.R. Reactive oxygen species, inflammation and calcium oxalate nephrolithiasis. *Transl Androl Urol.* 2014; 3: 256–76. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.06.04
73. Huang L., Hu J., Xue C. et al. Vascular calcification on the risk of kidney stone: a meta-analysis. *Ren Fail.* 2023; 45 (1): 2183727. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2183727
74. Grieff M., Bushinsky D.A. Nutritional prevention and treatment of kidney stones. In: Kalantar-Zadeh K. (ed) Koppale J.D., Massry S.G. Academic Press, Nutritional management of renal disease, 2013, pp. 699–709.
75. Worcester E.M., Coe F.L. Clinical practice Calcium kidney stones. *N Engl J Med.* 2010; 363 (10): 954–63. DOI: 10.1056/NEJMc1001011
76. Pak C.Y.C., Sakhae K., Moe O.W. et al. Defining Hypercalciuria in Nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2011; 80: 777–82. DOI: 10.1038/ki.2011.227
77. Wallace R.B., Wactawski-Wende J., O'Sullivan M.J. et al. Urinary Tract Stone Occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) Randomized Clinical Trial of Calcium and Vitamin D Supplements. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94: 270–7. DOI: 10.3945/ajcn.110.003350
78. Curhan G.C., Willett W.C., Speizer F.E. et al. Comparison of Dietary Calcium with Supplemental Calcium and Other Nutrients as Factors Affecting the Risk for Kidney Stones in Women. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 497–504. DOI: 10.7326/0003-4819-126-7-199704010-00001
79. Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B. et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med.* 1993; 328 (12): 833–8. DOI: 10.1056/NEJM199303253281203
80. Kozyrakis D., Paridis D., Karatzas A. et al. Do Calcium Supplements Predispose to Urolithiasis? *Curr Urol Rep.* 2017; 18 (3): 17. DOI: 10.1007/s11934-017-0668-9
81. Jackson R.D., LaCroix A.Z., Gass M. et al. Women's Health Initiative Investigators Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006; 354: 669–83. DOI: 10.1056/NEJMoa055218
82. Lappe J., Watson P., Travers-Gustafson D. et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 317: 1234–43. DOI: 10.1001/jama.2017.2115
83. Avenell A., Mak J.C., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub4

ОСТЕО-ВИТ D₃

Витамины нового поколения
для укрепления костной ткани
с фортификатором витамина D₃

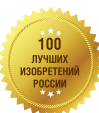


Безопасная форма
витамина D₃,
снижающая риск
кальцификации
сосудов
и мягких тканей

Патент на изобретение РФ № 2564111,
СРП № RU/77.95.11.003.R.002811.08.21 от 03.08.2021 г.



Закажи **БЕСПЛАТНО** пробник Остео-Вита D₃
по Viber, WhatsApp +7 (902) 354 41 37
или по эл. почте pos@osteomed.su



Состав:

- ▶ **HDVA органик комплекс (100 мг)** – трутневый гомогенат, адсорбированный по особой технологии, фортификатор витамина D₃. Способствует нормализации гормонального баланса и обновлению костной ткани, обеспечивая усвоение кальция в костях, а не мягких тканях. Адаптоген и иммуномодулятор.
- ▶ **Витамин D₃ (300 МЕ)** необходим для усвоения кальция и фосфора, отвечающих за прочность и плотность костной ткани. Повышает иммунитет, выработку кателицидинов и дефензинов, подавляющих воспаление.
- ▶ **Витамин B₆ (0,8 мг)** способствует усвоению кальция из пищи, а также принимает участие в обменных процессах. Является регулятором клеточного и гуморального иммунитета.



ПАРАФАРМ
г. Пенза

Телефон горячей линии 8-800-200-58-98

www.secret-dolgolet.ru

feedback@secret-dolgolet.xyz

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

84. Bjelakovic G., Gluud L.L., Nikolova D. et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 1: CD007470. DOI: 10.1002/14651858.CD007470.pub3

85. Wang H., Man L., Li G., Huang G., Liu N. Association between serum vitamin D levels and the risk of kidney stone: Evidence from a meta-analysis. *Nutr J.* 2016; 15: 32. DOI: 10.1186/s12937-016-0148-y

86. Hu H., Zhang J., Lu Y. et al. Association between Circulating Vitamin D Level and Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017; 9: 301. DOI: 10.3390/nu9030301

87. U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Cancer and Osteoporotic Fractures in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement (DRAFT). URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf12/vitamin/d/draftrecvitd.htm>

88. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Baron J.A. et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: A meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 1780–90. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1780

89. Zhao J.-G., Zeng X.-T., Wang J. et al. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017; 318: 2466–82. DOI: 10.1001/jama.2017.19344

90. Chiodini I., Bolland M.J. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? *Eur Soc Endocrin.* 2018; 178: D13–25. DOI: 10.1530/EJE-18-0113

91. Bolland M.J., Leung W., Tai V. et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ.* 2015; 351: h4580. DOI: 10.1136/bmj.h4580

92. Newman A.B., Naydeck B.L., Whittle J. et al. Racial differences in coronary artery calcification in older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22 (3): 424–30. DOI: 10.1161/hq0302.105357

93. Freedman B.L., Register T.C. Effect of race and genetics on vitamin D metabolism, bone and vascular health. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8: 459–66. DOI: 10.1038/nrneph.2012.112

94. Трифонов В.Н., Елистратова Ю.А., Елистратов К.Г. и др. Способ приготовления расплода трутневого адсорбированного и его состав. Патент на изобретение RU 2491078C2, 27.08.2013. Заявка №2011137992/15 от 16.09.2011 [Trifonov V.N., Elistratova Yu.A., Elistratov K.G. et al. Sposob prigotovleniya rasploda trutneвого adsorbirovannogo i ego sostav. Patent na izobretenie RU 2491078C2, 27.08.2013. Zayavka №2011137992/15 от 16.09.2011 (in Russ.)].

95. Бурмистрова Л.А. Физико-химический анализ и биохимическая оценка биологической активности трутневого расплода. Дисс. ... канд. биол. наук. Рязань, 1999 [Burmistrova L.A. Fiziko-khimicheskii analiz i biokhimicheskaya otsenka biologicheskoi aktivnosti trutneвого rasploda. Diss. ... kand. biol. nauk. Ryazan, 1999 (in Russ.)].

96. Василенко Ю.К., Климова О.В., Лазарян Д.С. Биологические свойства трутневого расплода в условиях длительной гиперлипидемии. *Химико-фармацевтический журнал.* 2002; 36 (8): 34–6 [Vasilenko Y.K., Klimova O.V., Lazaryan D.S. Biological properties of trout brood under conditions of prolonged hyperlipidemia. *Chemico-Pharmaceutical Journal.* 2002; 36 (8): 34–6 (in Russ.)].

97. Крылов В.Н., Агафонов А.В., Кривцов Н.И. и др. Теория и средства апитерпии. М.: ГНУ НИИП Россельхозакадемии, 2007 [Krylov V.N., Agafonov A.V., Krivtsov N.I. et al. Teoriya i sredstva apiterpii. M.: GNU NIIP Rossel'khozakademii, 2007 (in Russ.)].

98. Corotchi M.C., Popa M.A., Simionescu M. Testosterone stimulates proliferation and preserves stemness of human adult mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells. *Rom J Morphol Embryol.* 2016; 57 (1): 75–80.

99. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013; 5 (1): 111–48. DOI: 10.3390/nu5010111

100. Bikle D.D. Vitamin D and bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2012; 10 (2): 151–9. DOI: 10.1007/s11914-012-0098-z

101. Suda T., Takahashi N., Abe E. Role of vitamin D in bone resorption. *J Cell Biochem.* 1992; 49 (1): 53–8. DOI: 10.1002/jcb.240490110

102. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани. *Медицинский вестник Юга России.* 2017; 1: 12–20 [Maylyan E.A., Rzhynichenko N.A., Maylyan D.E. Vitamin D regulation of bone metabolism. *Medical Herald of the South of Russia.* 2017; 1: 12–20 (in Russ.)]. DOI: 10.21886/2219-8075-2017-1-12-20

103. Biswas P., Zanello L. P. 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D(3) induction of ATP secretion in osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 2009; 24 (8): 1450–60. DOI: 10.1359/jbmr.090306

104. Lehmann U., Hirche F., Stangl G.I. et al. Bioavailability of vitamin D(2) and D(3) in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (11): 4339–43. DOI: 10.1210/jc.2012-4287

105. Спиричев В.Б. Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза. *Вопросы питания.* 2003; 1: 34–43 [Spirichev V.B. Vitamins and minerals in the complex prevention and treatment of osteoporosis. *Voprosy Pitaniya.* 2003; 1: 34–43 (in Russ.)].

106. Юрова О., Марченкова Л. Опыт применения БАД Остеомед Форте в комплексной программе реабилитации пациентов с переломом дистального отдела предплечья на фоне системного остеопороза. *Врач.* 2020; 31 (2): 47–52 [Yurova O., Marchenkova L. The experience of using of comprehensive rehabilitation program with dietary supplements Osteomed Forte in patients with a osteoporotic distal forearm fracture. *Vrach.* 2020; 31 (2): 47–52 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2020-02-11

107. Струков В.И., Виноградова О.П., Сергеева-Кондраченко М.Ю. и др. Иммуноterapia постменопаузального остеопороза и других заболеваний костно-суставной системы на фоне гормональной недостаточности. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2022; 10 (2): 47–55 [Strukov V.I., Vinogradova O.P., Sergeeva-Kondrachenko M.Yu. et al. Immunotherapy of postmenopausal osteoporosis and other osteoarticular diseases against the background of hormonal deficiency. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2022; 10 (1): 47–55 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/2303-9698-2022-10-2-47-55

108. Виноградова О.П., Сергеева-Кондраченко М.Ю., Панина Е.С. и др. Иммуноterapia остеоартроза на фоне остеопороза. *Терапевт.* 2023; 1: 6–15 [Vinogradova O.P., Sergeeva-Kondrachenko M.Yu., Panina E.S. et al. Immunotherapy of osteoarthritis against the background of osteoporosis. *Therapist.* 2023; 1: 6–15 (in Russ.)]. DOI: 10.33920/MED-12-2301-01

109. Струков В.И., Алексеева Н.Ю., Петрова Е.В. и др. Остеобиотик «Остео-Вит D $_3$ » как средство лечения и профилактики болезней опорно-двигательного аппарата медикоментозного генеза. *Пятиминутка.* 2020; 2 (57): 28–33 [Strukov V.I., Alekseeva N.Yu., Petrova E.V. et al. Osteobiotic "Osteo-Vit D $_3$ " as a means of treatment and prevention of diseases of the musculoskeletal system of medicinal genesis. *Pyatiminutka.* 2020; 2 (57): 28–33 (in Russ.)].

VASCULAR AND RENAL CALCIFICATION AS A CONSEQUENCE OF HIGH-DOSE CALCIUM AND VITAMIN D DRUGS

Professor V. Strukov¹, MD; Professor M. Sergeeva-Kondrachenko¹, MD; A. Denisova¹, MD; Professor I. Moiseeva², MD; Professor O. Vinogradova¹, MD; E. Panina², Candidate of Medical Sciences; Associate Professor E. Petrova², Candidate of Medical Sciences; Associate Professor N. Galkina², Candidate of Medical Sciences; A. Pronkina²; O. Gorina³; D. Elistratov⁴; S. Burmistrova⁵; D. Agafonov²

¹Penza Institute for Postgraduate Training of Physicians, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia

²Penza State University

³N.N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital

⁴Medical Center «Academy of Health», Penza

⁵Acad. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Calcium-containing drugs occupy an important place in the list of anti-osteoporotic agents. Their consumption, often in combination with high doses of vitamin D, has increased significantly over the last couple of decades. Cases of uncontrolled intake of the macronutrient have become more frequent. Aggressive advertising of high-dose calcium supplements with calciferol of foreign production on television played its role in this. Nowadays doctors of various specialties have to face more and more often the consequences of using such preparations. The article describes the mechanism of calcium deposits formation in vessels and kidneys against the background of calcium supplementation. The results of large-scale studies proving the close relationship between high intake of calcium and vitamin D with calcification of vessels, development of cardiovascular diseases and nephrolithiasis are presented. Doubts are raised about the validity and necessity of high-dose calcium supplements in the treatment of skeletal diseases. The possibilities of successful therapy of postmenopausal osteoporosis without the use of such agents are presented on the example of the preparation Osteo-Vit D $_3$, which does not contain calcium and high doses of calciferol, but increases the mineral density of bone tissue and reduces the volume of calcificates in blood vessels and kidneys.

Key words: osteoporosis, osteopenia, fracture, calcium, calcium-containing preparations, vascular calcification, nephrolithiasis, kidney stones, Osteo-Vit D $_3$, vitamin D.

For citation: Strukov V., Sergeeva-Kondrachenko M., Denisova A. et al. Vascular and renal calcification as a consequence of high-dose calcium and vitamin D drugs. *Vrach.* 2024; 35 (2): 80–88. <https://doi.org/10.29296/25877305-2024-02-15>
Об авторах/About the authors: Strukov V.I. ORCID: 0000-0003-0959-3933; Sergeeva-Kondrachenko M.Yu. ORCID: 0000-0002-7323-8840; Denisova A.G. ORCID: 0000-0002-7453-8335; Moiseeva I.Ya. ORCID: 0000-0003-1168-2871; Vinogradova O.P. ORCID: 0000-0002-9094-8772; Panina E.S. ORCID: 0000-0002-0682-5586; Petrova E.V. ORCID: 0000-0002-5941-8300; Galkina N.G. ORCID: 0000-0001-8548-2288; Pronkina A.A. ORCID: 0000-0003-0168-2683