

А.В. Антоненко¹
Т.В. Берегова²
А.С. Свінціцький¹

¹Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця

²Київський національний
університет ім. Тараса
Шевченка

Ключові слова: остеоартроз, нестероїдні протизапальні препарати, НПЗП-гастропатія, гастропротекція, дисбіоз, інгібітори протонної помпи, мультипробіотик.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГАСТРОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ ЗАСТОСУВАННЯМ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

До найчастіших побічних ефектів, спричинених застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), належать НПЗП-гастропатія та НПЗП-ентеропатія. Мета роботи — дослідити особливості перебігу гастропатії, індукованої застосуванням НПЗП, у хворих на остеоартроз та оптимізувати лікування при НПЗП-гастропатії. У роботі обстежено 90 пацієнтів із остеоартрозом, які застосовували неселективні НПЗП >1 міс. У ході дослідження в усіх пацієнтів виявлено наявність суттєвих змін у мікрофлорі кишечника, вираженість яких корелювала з інтенсивністю уражень слизової оболонки шлунка. Доцільність включення пробіотиків у стандартні схеми лікування при гастропатії зумовлена їх гастропротекторними властивостями, що доведено в ряді експериментальних робіт. 28-денний курс лікування пантопразолом (20 мг 2 рази на добу) спричинює посилення дисбіозу. Мультипробіотик, застосовуваний у комбінації з пантопразолом впродовж 20 днів, запобігав розвитку дисбіозу та зумовлював більш швидке загоєння слизової оболонки шлунка порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію пантопразолом.

ВСТУП

З-поміж усіх ревматичних захворювань найпоширенішим є остеоартроз (ОА) (Шуба Н.М. та співавт., 2012). Від інтенсивності болю залежить прогресування основного захворювання, що впливає на якість і тривалість життя пацієнта. Так, у популяції похилого віку смертність протягом 5 років за наявності больового синдрому суттєво підвищується порівняно з іншими хворими (Ding C., 2002; Pincus T., Sokka T., 2005).

У світлі останніх міжнародних рекомендацій кристалізується нова концепція лікування ОА, що засвідчує суттєву перевагу в ефективності постійного прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП): частота рецидивів на місяць — 0,54, порівняно з 0,93 при прийомі за вимогою (Zhang W. et al., 2008). Тож з урахуванням цієї нової фармакотерапевтичної концепції, що передбачає тривалий безперервний прийом, клінічна проблема безпеки НПЗП як класу набуває ще більшої актуальності.

Прийом НПЗП супроводжується підвищеним ризиком гастроудоденальних побічних ефектів, перше місце серед яких посідають дистрофічні й запальні зміни слизової оболонки травного каналу (Свінціцький А.С. та співавт., 2006).

Гастроудоденальна токсичність НПЗП пояснюється пригніченням синтезу цитопротекторних простаноїдів, опосередкованих циклооксигеназою (ЦОГ) 1-го типу, таких як простагландин E₂ і простагландин (Paulose-Ram R. et al., 2003). Високоселективні інгібітори ЦОГ 2-го типу викликають менш вираже-

ні гастроудоденальні ушкодження, ніж неселективні НПЗП (н-НПЗП), які пригнічують одночасно ЦОГ-1 і -2, однак повністю не вирішують проблеми. Криза коксибів, що виникла у 2004 р., гостро поставила питання про кардіоваскулярну безпеку селективних НПЗП (Lanza F.L. et al., 2005; Perry L.A. et al., 2014).

Згідно з рекомендаціями Американської колегії гастроентерологів та положеннями Маастрихту IV, пацієнтам групи високого ризику рекомендовано застосовувати селективні блокатори ЦОГ-2 з інгібіторами протонної помпи (ІПП). Враховуючи результати клінічних досліджень OMNIUM (порівняння ефективності омепразолу і мізопростолу в лікуванні при ерозивно-виразкових дефектах, спричинених НПЗП) і ASTRONAUT (порівняння ефективності омепразолу і ранітидину), препаратами вибору для лікування при гастропатії, спричиненій прийомом НПЗП, є ІПП. Однак пригнічення кислотності під впливом ІПП призводить до порушення мікрофлори кишечника, вмісту протизапальних цитокинів та пригнічення процесів деградації протекторних білків слизу (Syer S., Wallace J.L., 2014).

Вперше важливість симбіотичної мікрофлори у підтримці фізичного і психічного здоров'я спрогнозував наш відомий співвітчизник, лауреат Нобелівської премії І.І. Мечников. Концепція мікробіологічної терапії І.І. Мечникова, заснована на наявності тісного зв'язку між здоров'ям людини, станом його кишкової мікрофлори та імунітетом, виявилася потужним імпульсом для прогресу знань в галузі мікробної екології людини і розробки широкого

спектра мікробних препаратів, які застосовуються для усунення мікроекологічних порушень (Широбков В.П. та співавт., 2014).

Слід враховувати, що в будь-якому біоценозі завжди домінують характерні групи мікроорганізмів, кількість яких незначна, однак в числовому співвідношенні саме вони становлять основу біоценозу. Це домінуюча мікрофлора, яка регулює взаємовідношення з макроорганізмом, бере участь у процесах синтезу, детоксикації та імуностимуляції. Мікрофлора біотопа товстого кишечника представлена переважно грампозитивними і грамнегативними анаеробними цукролітичними бактеріями (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Propionibacterium* тощо). Серед них найбільш фізіологічними для організму людини є представники роду *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*. Цукролітичні мікроорганізми беруть активну участь у ферментації вуглеводів, які надходять у кишечник з їжею, та олігосахаридів слизу (муцинів), що синтезуються бокаловидними епітеліоцитами кишечника.

Пробіотики — препарати з живих мікроорганізмів, які зумовлюють позитивний ефект на всі системи організму за рахунок поліпшення мікрофлори кишечника. Доцільність включення пробіотиків у стандартні схеми лікування при НПЗП-гастропатії зумовлена їх гастропротекторними властивостями, що доведено в ряді експериментальних робіт. Так, за даними Р.С. Konturek та співавторів (2009), пробіотики володіють протизапальною, антиапоптичною та вазодилаторною дією. Встановлено, що протизапальна дія пробіотиків зумовлена декількома механізмами. Пробіотики знижують у сироватці крові щурів концентрацію прозапальних цитокінів інтерлейкін (ІЛ)-1 β та -12В р40, яка зростає за умов ушкоджень слизової оболонки шлунка, та підвищують у сироватці крові концентрацію протизапальних цитокінів ІЛ-4 та -10. Пробіотики зменшують перекисне окиснення ліпідів, яке зростає за умов розвитку запальних процесів у шлунку. Також пробіотики запобігають деградації фукопротеїнів сполучної тканини слизово-епітеліального бар'єру шлунка та ефективно захищають слизову оболонку шлунка від деградації глікозаміногліканів (Вірченко О.В., 2013).

Як відомо, НПЗП-гастропатія розвивається не у всіх пацієнтів, які застосовують для лікування ці препарати протягом тривалого часу. Це можна пояснити так званим феноменом адаптації слизової оболонки шлунка до токсичної дії НПЗП, який вперше було описано видатним фізіологом А. Робертом у 1979 р. (Brzozowski T. et al., 2005; Свінціцький А.С. та співавт., 2012).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета проведеного дослідження — в порівняльному аспекті вивчити кількісні показники фекальної мікрофлори, морфологічні та гематологічні особливості перебігу гастропатії, індукованої НПЗП у хворих на ОА, які протягом тривалого часу (>1 міс) лікувалися НПЗП, та оцінити ефективність застосування комплексної терапії ІПП та мультипробіотика

в лікуванні при ерозивно-виразкових ураженнях, асоційованих із застосуванням НПЗП.

Дослідження проводили на базі кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Під спостереженням перебували 90 пацієнтів (*Helicobacter pylori*-негативних) з ОА віком 55–79 років, які проходили лікування в Республіканській клінічній лікарні Міністерства охорони здоров'я України.

Верифікацію клінічного діагнозу проводили за оцінкою скарг, анамнестичних даних, клінічної картини, лабораторних показників (загальноклінічних), інструментальних методів дослідження (езофагогастродуоденоскопія), гістологічних досліджень. Критеріями діагнозу НПЗП-гастропатії слугували: ендоскопічно виявлені ураження гастродуоденальної ділянки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) на фоні прийому НПЗП >1 міс (з терапевтичною метою, враховуючи основний діагноз ОА), відсутність захворювань ШКТ в анамнезі. Крім того, усім пацієнтам проведено аналіз мікрофлори кишечника.

Для кількісного аналізу мікрофлори кишечника з 1 г фекалій, доставлених без консервантів, готували робоче розведення (1:10), з якого робили ряд серійних розведень (10⁻³–10⁻¹¹). Кількісний аналіз мікрофлори кишечника вивчали шляхом висіву 1 см³ з кожного серійного розведення на диференційно-діагностичні середовища:

- Сабуро та жовтково-сольовий агар для визначення грибів роду *Candida* та стафілококів;
- Ендо та Сіменса для визначення кишкової палички та умовно-патогенних ентеробактерій;
- на 5% кров'яний агар та на середовище ЕДДС для визначення ентерококів;
- регеноване середовище Блаурока для визначення біфідумбактерій,
- MRS для лактобактерій.

Із робочого розведення 1:10 робили висів на щільні поживні середовища (Плоскірева, вісмут-сульфіт-агар) для виявлення патогенних ентеробактерій. Кількісні показники росту бактерій перераховували в десяткові логарифми.

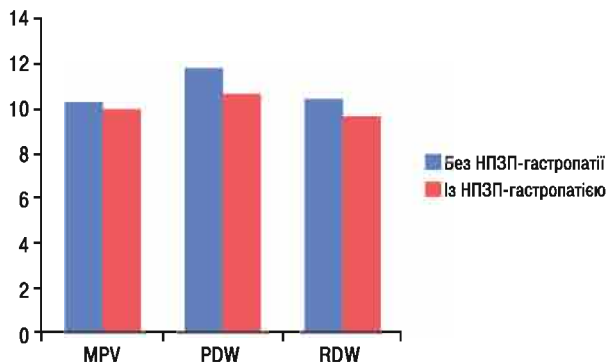
Отримані у процесі дослідження числові дані обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх величин (М), помилок середніх величин (m). Для аналізу виду розподілу даних використано критерій Шапіро — Уїлка. Оскільки отримані дані розподілено за нормальним законом, то використано параметричні методи порівняння вибірок. Отримані дані піддавали варіаційному статистичному аналізу з використанням параметричного t-критерію Стюдента. Відмінності вважали достовірними при p<0,05.

Пацієнтів із НПЗП-гастропатією (60 осіб) рандомізовано розподілили на дві рівні групи. Пацієнти 1-ї (контрольної) групи впродовж 28 днів застосовували препарат пантопразол у дозі 20 мг 2 рази на добу щоденно. Пацієнти 2-ї (основної) групи одночасно з пантопразолом 20 мг 2 рази на добу щоденно приймали мультипробіотик у дозі 0,14 мл/кг маси тіла на добу протягом 20 днів.

Через 1 міс після призначеного лікування всі вищенаведені аналізи були проведені повторно.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед 90 учасників дослідження, які застосовували НПЗП, ерозивно-виразкові ураження діагностовано у 60 (66,7%) пацієнтів. У групі осіб із НПЗП-гастропатією в загальному аналізі крові відзначають зниження показників гематокриту, середніх розмірів еритроцитів (MCV), середніх об'ємів тромбоцитів (MPV), ширини розподілу тромбоцитів (PDW) та підвищення ширини розподілу еритроцитів (RDW), що є ознаками розвитку геморагічного синдрому (рис. 1) і можуть бути непрямими ознаками вірогідності розвитку ерозій та виразок у пацієнтів, які тривалий час приймають НПЗП.



* $p < 0,05$ – достовірна відмінність між групами

Рис. 1. Гематологічні особливості у пацієнтів, які тривалий час приймають НПЗП

На ці непрямі ознаки слід звертати увагу у зв'язку з можливими незначними, субклінічними втратами крові через ерозивну поверхню слизової оболонки або виразковий дефект.

Гістологічна картина слизової оболонки шлунка у разі НПЗП-гастропатії характеризувалася повнокров'ям слизової оболонки, наявністю кліновидних ерозій, фовеолярною гіперплазією поверхневого епітелію, набряком та проліферацією гладком'язових клітин у власній пластинці слизової оболонки. Вираженість морфологічних змін оцінювалась відповідно до Сіднейської класифікації хронічних гастритів.

У групі учасників із НПЗП-гастропатією переважав хронічний помірно виражений поверхневий гастрит II ступеня активності (65%), на відміну від пацієнтів без НПЗП-гастропатій, де частіше спостерігали хронічний слабовиражений поверхневий гастрит I ступеня активності (73,3%). Основна роль у розвитку процесу адаптації слизової оболонки шлунка до несприятливого впливу НПЗП належить ростовим факторам: епідермальному фактору росту (EGF), трансформуючому фактору росту (TGF)-альфа, основному фактору росту фібробластів (bFGF), тромбоцитарному фактору росту (PDGF) (Wilder-Smith C.H. et al., 2004).

У дослідженнях останніх десятиріч встановлено надзвичайно важливу роль симбіотичної мікрофлори у функціонуванні організму (Вірченко О.В., Берегова Т.В., 2010). Оскільки найбільшим резервуаром мікробіоти людини є товста кишка, саме цей орган привертає найбільший інтерес щодо вивчення впливу

у симбіотичних бактерій на організм. Нами проаналізовано вплив мікрофлори кишечника на інтенсивність ушкодження слизової оболонки шлунка. Зміни в аналізі калу на дисбактеріоз відзначали в усіх пацієнтів, які застосовували НПЗП, однак у групі з НПЗП-гастропатією — більш виражені зміни в мікрофлорі кишечника, на відміну від пацієнтів без ерозивних змін у слизовій оболонці шлунка (рис. 2 і 3).

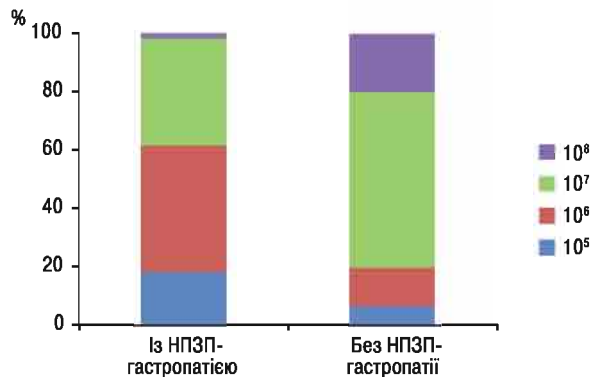


Рис. 2. Рівень *Lactobacillus* у пацієнтів з ОА, які застосовували НПЗП >1 міс

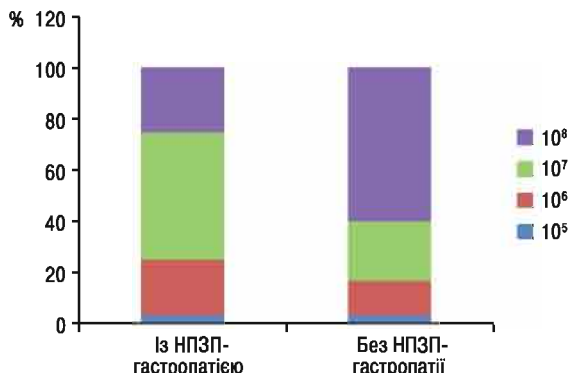


Рис. 3. Рівень *Bifidobacterium* у пацієнтів з ОА, які застосовували НПЗП >1 міс

У проведеному нами дослідженні порівнювали ефективність застосування комбінованого лікування (пантопрозол 20 мг 2 рази на добу з мультипробіотиком 0,14 мг/кг щоденно впродовж 20 днів). Відповідно до отриманих даних (таблиця), через 1 міс у контрольній групі ерозивні ушкодження виявляли у 16 пацієнтів (кількість ерозій у таких пацієнтів була суттєво менша, однак вони все ж таки залишалися). В основній групі ерозивні зміни слизової оболонки шлунка були відсутні.

Таблиця

Оцінка ефективності комбінованого методу лікування пацієнтів з НПЗП-гастропатією (n=60)

Кількість ерозій	Кількість пацієнтів (n) у групі					
	контрольний (n=30)			основний (n=30)		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
Відсутні	–	14		–	30	
<3	14	16	$\chi^2=30,1$ $p < 0,0001$	22	–	$\chi^2=60,0$ $p < 0,0001$
>3	16	–		8	–	

ВИСНОВКИ

Враховуючи, частий безсимптомний перебіг НПЗП-гастропатії, лікарям слід звертати особливу увагу на гематологічні показники в аналізах пацієнтів (гематокрит, MCV, PDW, MPV, RDW) для прогнозування ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка. Отримані результати свідчать про наявність дисбіозу у всіх пацієнтів, які застосовують НПЗП протягом тривалого часу, незалежно від наявності чи відсутності ерозивно-виразкових уражень. Враховуючи, що у хворих відзначають порушення різних штамів, мікроорганізмів, саме мультипробіотик, до складу якого входять найбільш набліжені до властивостей фізіологічного комплексу людини штами, патогенетично показаний таким хворим. Дані літератури свідчать, що пробіотики після всмоктування у кров знижують тонічну активність блукаючих нервів, внаслідок чого знижується секреція кислоти у шлунку. Це створює сприятливі умови для загоєння ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка (Берегова Т.В., Фалалеева Т.М., 2006). При ендоскопічному спостереженні за динамікою епітелізації ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка відзначали достовірно швидке загоєння у групі пацієнтів, які отримували у складі комплексного лікування мультипробіотик ($p < 0,0001$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Берегова Т.В., Фалалеева Т.М.** (2006) Значення коротколанцюгових жирних кислот і лактату в регуляції шлункової секреції. *Фізіологічний журнал*, 52(3): 41–50.
- Вірченко О.В., Берегова Т.В.** (2010) Дослідження лікувально-профілактичного впливу мультипробіотика «Симбітер» при розвитку гострих уражень в слизовій оболонці шлунка шурів. *Вісн. проблем біології і медицини*, 1: 41–46.
- Вірченко О.В., Фалалеева Т.М., Берегова Т.В. та ін.** (2013) Дослідження антисекреторних властивостей мультиштамного пробіотика за умов дії стресу. *Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського*, 26 (65): 22–29.
- Свінцицький А.С., Антоненко А.В., Гладчук А.Б.** (2012) Роль фізіологічних медіаторів в адаптивних процесах слизової оболонки шлунка. *Суч. гастроентерологія*, 2(64): 95–99.
- Свінцицький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г. та ін.** (2006) Ревматичні хвороби і синдроми. Книга плюс, Київ, 680 с.
- Широбоков В.П., Янковский Д.С., Дымент Г.С.** (2014) Микробы в биогеохимических процессах, эволюции биосферы и существования человечества. *ФОР Верес О.И., Киев*, 464 с.
- Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М. та ін.** (2012) Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи корекції. *Укр. ревматол. журн.*, 47(1): 51–58.
- Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J. et al.** (2005) Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J. Physiol. Pharmacol.*, 56(5): 33–55.
- Ding C.** (2002) Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation*, 26(3): 139–149.
- Konturek P.C., Brzozowski T., Loffler K.** (2009) Gastroprotective effects of probiotics: myth or reality? In *Fiziol. Zh.* – 5th International symposium on cell/tissue injury and cytoprotection/organoprotection. September 17–19, 2008, Yalta, 55(1), p. 85.
- Lanza F.L., Chan F.K.L., Quigley E.M.M.** (2009) Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am. J. Gastroenterol.*, 104: 728–738.
- Paulose-Ram R., Hirsch R., Dillon C. et al.** (2003) Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult

population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 12(4): 315–326.

Perry L.A., Mosler C., Atkins A. et al. (2014) Cardiovascular risk associated with NSAIDs and COX-2 inhibitors. *US Pharm.*, 39(3): 35–38.

Pincus T., Sokka T. (2005) Complexities in the quantitative assessment of patients with rheumatic diseases in clinical trials and clinical care. *Clin. Exper. Rheum.*, 23(5): 1–9.

Syer S., Wallace J.L. (2014) Environmental and NSAID-enteropathy: dysbiosis as a common factor. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 16: 377–391.

Wilder-Smith C.H., Robert J., Schindler D. (2004) Upper gastrointestinal tract mucosal injury by AZD3582. A COX-inhibiting nitric oxide donor (cinod) and naproxen: a randomized, double-blind, crossover study in healthy subjects. *Gut*, 53(6): 36–40.

Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. (2008) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16: 137–162.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРИМЕНЕНИЕМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

**А.В. Антоненко, Т.В. Береговая,
А.С. Свинцицкий**

Резюме. К наиболее частым побочным эффектам, вызванным применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), относятся НПВП-гастропатия и НПВП-энтеропатия. Цель работы — исследовать особенности течения гастропатии, индуцированной применением НПВП у больных остеоартрозом и оптимизировать лечение при НПВП-гастропатии. В работе обследованы 90 пациентов с остеоартрозом, применявших неселективные НПВП >1 мес. В ходе исследования у всех пациентов выявлено наличие существенных изменений в микрофлоре кишечника, выраженность которых коррелировала с интенсивностью поражений слизистой оболочки желудка. Целесообразность включения пробиотиков в стандартные схемы лечения при гастропатии обусловлена их гастропротекторными свойствами, что доказано в ряде экспериментальных работ. 28-дневный курс лечения пантопразолом (20 мг 2 раза в сутки) вызывает усиление дисбиоза. Мультипробіотик, принимаемый в комбинации с пантопразолом в течение 20 дней, предупреждал развитие дисбиоза и приводил к более быстрому заживлению слизистой оболочки желудка по сравнению с пациентами, получавшими для лечения только пантопразол.

Ключевые слова:

остеоартроз, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия, гастропротекция, дисбиоз, ингибиторы протонной помпы, мультипробіотик.

PECULARITIES OF GASTROPATHY ASSOCIATED WITH THE USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

**A.V. Antonenko, T.V. Beregova,
A.S. Svintsitskiy**

Summary: Among the most frequent side effects caused by the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are NSAID-gastropathy and NSAID-enteropathy. The aim of the study was to investigate the peculiarities of gastropathy induced by intake of NSAIDs in patients with osteoarthritis and optimize the treatment of NSAID-gastropathy. In this work we examined 90 patients with osteoarthritis who received nonselective NSAIDs for more than 1 month. During the study, all patients were found to have significant changes in the intestinal microflora. Severity of changes in the intestinal microflora is correlated with the intensity of gastric mucosal lesions. The appropriateness

of the addition of probiotics into standard scheme of treatment of NSAID-gastropathy is connected with gastroprotective properties as it was shown in several experimental studies. 28-day course of treatment with pantoprazole (20 mg 2 times a day) leads to the amplification of dysbiosis. Multiprobiotic, which was administered simultaneously with pantoprazole for 20 days, warned the development of dysbiosis and resulted in faster healing of gastric mucosa compared with patients who received only pantoprazole.

Key words: osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID-gastropathy, gastroprotection, dysbiosis, proton pump inhibitors, multiprobiotic.

Адреса для листування:

Свінціцький Анатолій Станіславович
01601, Київ, бульв. Шевченка, 13
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Избыточное потребление кальция (Ca) повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин

Подготовил В.Г. Безшейко

Ca — один из наиболее распространенных минералов в организме человека с массовой долей $\approx 1,5\text{--}2\%$. Концентрация Ca в плазме крови в норме колеблется в довольно узком диапазоне. В ряде случаев, например для поддержания нормального состояния костной ткани в пожилом возрасте, практические руководства рекомендуют повышать прием Ca. По данным исследований на популяции жителей США, около 50 и 70% мужчин и женщин пожилого возраста соответственно принимают добавки, содержащие Ca.

Хотя дополнительный прием Ca позитивно сказывается на костной ткани, его эффект в отношении сердечно-сосудистого здоровья не является однозначным. В некоторых проспективных исследованиях выявлена обратная корреляция между повышенным употреблением Ca и смертностью от ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний. В других исследованиях прием добавок с Ca ассоциирован с повышенным риском для ишемической болезни сердца и инсульта.

Ученых из Китая во главе с доктором Ксиа Вангом (Xia Wang) из Шаньдунского университета (Shandong University) провели систематический обзор и метаанализ всех релевантных исследований по взаимосвязи между употреблением Ca и смертностью. Результаты опубликовали в журнале «BMC Medicine». В обзор вошли 11 исследований, имевших проспективный когортный дизайн. Исследования проводили в Европе, Азии, Северной Америке, включая такие страны, как США, Китай, Швеция, Канада, Германия. Взаимосвязь изучали между приемом Ca и общей смертностью/кардиоваскулярной смертностью (КВС).

КВС оценивали в 9 исследованиях с общим участием 709 499 добровольцев различного возраста. За период наблюдения (5–28 лет) зарегистрировали 21 457 случаев КВС. При сравнении двух крайних паттернов приема Ca оказалось, что среди лиц, употреблявших наибольшее количество Ca, в сравнении с употреблявшими наименьшее количество, риск КВС составил 0,97 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,89–1,07), но различия были недостоверны ($p=0,60$).

Анализ показал, что эта ассоциация носит не линейный, а U-образный характер. Употребление ≈ 800 мг Ca в сутки соответствовало минимальному риску КВС. В сравнении с лицами, придерживавшимися диеты, содержащей 800 мг Ca в сутки, при употреблении 500 мг/сут риск КВС был повышен на 8%, для 1000 мг/сут — на 1%, для 1200 мг/сут — на 5% и для 1400 мг/сут — на 10%.

Смертность от всех причин оценивали в 6 исследованиях, включавших 225 189 индивидов. За период наблюдения зарегистрировали 21 055 смертей. Относительный риск смерти для максимального уровня потребления Ca в сравнении с минимальным составил 0,83 (95% ДИ 0,70–1,00; $p=0,05$). Взаимосвязь также была нелинейной с пороговым значением 900 мг/сут. Употребление ниже этого уровня постепенно повышало риск смерти, а выше его — никак не влияло на этот показатель.

Результаты метаанализа подтвердили предположение об одинаковом вреде пониженного и повышенного потребления Ca относительно КВС. Относительно общей смертности U-образной ассоциации не наблюдалось, но выявлен порог, превышение которого в контексте суточного потребления Ca не снижало смертность.

Wang X., Chen H., Ouyang Y. et al. (2014) Dietary calcium intake and mortality risk from cardiovascular disease and all causes: a meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Medicine, 12: 158.