

Участие витамина D в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы

А.Н. Колесников, А.В. Дубовая, Ю.В. Удовитченко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, Украина

Participation of Vitamin D in Pathogenesis of Cardiovascular Diseases

A.N. Kolesnikov, A.V. Dubovaya, Yu.V. Udovitchenko

Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

Представлены данные экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению влияния витамина D на возникновение и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердца. Результаты исследований свидетельствуют о том, что выраженный дефицит витамина D высоко коррелирует с внезапной сердечной смертью, сердечно-сосудистыми катастрофами, общей смертностью. Снижение содержания витамина D сопровождается повышением уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, повышением частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления. Метаанализы рандомизированных контролируемых исследований показали, что включение витамина D в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, проводимых пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, способствует снижению показателей общей смертности.

Ключевые слова: дети, витамин D, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Колесников А.Н., Дубовая А.В., Удовитченко Ю.В. Участие витамина D в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 43–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-43-50

The article presents data of experimental and clinical studies devoted to the influence of vitamin D on the origin and progression of the cardiovascular diseases: arterial hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease, cardiac rhythm disturbances. The results of the studies indicate that a pronounced deficiency of vitamin D is highly correlated with sudden cardiac death, cardiovascular catastrophes, and overall mortality. The decrease in vitamin D is followed by an increase in total cholesterol, low-density lipoproteins and triglycerides, an increase in the heart rate and the level of systolic blood pressure. The Meta-analyses of randomized controlled trials demonstrated that the addition of vitamin D to treatment and rehabilitation measures of the patients with cardiovascular disease helps to reduce overall mortality.

Key words: children, vitamin D, cardiovascular diseases, cardiac rhythm disturbance, arterial hypertension, ischemic heart disease.

For citation: Kolesnikov A.N., Dubovaya A.V., Udovitchenko Yu.V. Participation of Vitamin D in Pathogenesis of Cardiovascular Diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 43–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-43-50

Витамин D принадлежит к группе секостероидных молекул. Наиболее исследованные формы витамина D у человека — витамин D₂ (эргокальциферол), получаемый из пищи, и витамин D₃ (холекальциферол). Холекальциферол вырабатывается в коже из предшественника 7-дегидрохолестерола под воздействием ультрафиолетового В-спектра солнечного излучения. Витамин D депонируется в жировой ткани и попадает в циркуляцию совместно с витамин D-связывающим белком [1]. Витамин D₃ неактивен, и ему необходимы две отдельные реакции гидроксирования, чтобы стать биологически активным

соединением [2]. Первая фаза протекает в печени, где холекальциферол под воздействием 25-гидроксилазы превращается в кальцидиол — 25(OH)D₃. Вторая фаза осуществляется в почках, где с участием 1α-гидроксилазы синтезируется биологически активная форма витамина D₃ — кальцитриол — 1,25(OH)₂D₃. Последний связывается с соответствующими рецепторами, формирует гетеродимерный комплекс с рецептором ретиноида X и прикрепляется к реактивным элементам витамина D на ДНК, регулируя транскрипцию гена *KI* (Клото) и синтез белка [1, 2].

Рецепторы к витамину D (VDR) обнаруживаются во многих внутренних органах. Так, в сердечно-сосудистой системе они определяются на гладких мышцах сосудов [3, 4], эндотелии [5] и кардиомиоцитах [6]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что *in vitro* активная форма витамина D оказывает влияние на деятельность кардиомиоцита и клеток гладких мышц сосудов, а также пролиферацию [7, 8], подавляет систему ренин-ангиотензина [9], играет роль при всасывании кальция в клетках гладких мышц сосудов [10], ингибирует выделение цитокина из лимфоцитов [11] и влияет на воспаление и метаболизм липидов [12].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Колесников Андрей Николаевич — д.м.н., проректор по последипломному образованию, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неонатологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, ORCID: 0000-0002-1202-1058
Дубовая Анна Валериевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, ORCID: 0000-0002-7999-8656
Удовитченко Юлия Владимировна — ординатор кафедры педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, ORCID: 0000-0002-6829-0371
83003 Украина, Донецк, пр. Ильича, д. 16

Сывороточное содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ (основная циркулирующая форма витамина D) отражает как кожный синтез, так и усвоение витамина D с продуктами питания [1]. Согласно данным ВОЗ, более 1 млрд людей в мире страдают дефицитом витамина D. В табл. 1 представлены ключевые моменты для оценки содержания кальцидиола в организме [2]. В то же время, по данным M. Holic и соавт. [13], концентрация $25(\text{OH})\text{D}_3$ в плазме более 50 нмоль/л рассматривается как оптимальная, менее 25 нмоль/л — как тяжелый дефицит. H. Dobnig и соавт. [14] указывают, что уровень плазменного $25(\text{OH})\text{D}_3$ в пределах 20–29,9 нг/мл следует считать как недостаток, ниже 20 нг/мл — как дефицит витамина D.

Не менее спорен вопрос о токсичности витамина D. Так, по данным I. Воег и соавт. [15], безопасным считается уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в плазме 240 нмоль/л. Согласно результатам исследований R. Scragg и соавт. [16], концентрация $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови выше 375 нмоль/л связана с острой гиперкальциемией и гиперфосфатемией. С учетом сказанного Американский институт медицины определяет максимальную суточную дозу витамина D для младенцев от 0 до 6 мес жизни 1000 МЕ; для детей от 7 до 12 мес жизни — 1500 МЕ; от 1 года до 3 лет — 2500 МЕ; от 4 до 8 лет — 3000 МЕ; для подростков от 9 до 18 лет и взрослых — 4000 МЕ.

Известные к настоящему времени основные механизмы влияния витамина D на функционирование сердечно-сосудистой системы представлены на рисунке. Как видно, наиболее важной функцией витамина D является его роль в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая обеспечивает контроль артериального давления, электролитного и водного баланса. Первым важным компонентом этой системы является ренин — протеолитический фермент, который вырабатывается юкстагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков, откуда поступает в кровь и лимфу. Ген ренина в промоторной области имеет витамин-D-чувствительный элемент, посредством которого витамин D оказывает непосредственное регулирующее воздействие на его транскрипцию и производство ренина [9]. Ренин действует на ангиотензиноген и способствует образованию ангиотензина I,

который в свою очередь под воздействием ферментативных процессов превращается в активный гормон ангиотензин II. Именно ангиотензин II через соответствующие рецепторы реализует свои свойства как вазоконстриктор. Он служит мощным прессорным фактором, сужая артериолы и увеличивая общее периферическое сопротивление. Вазоконстрикция, которая развивается во всех тканях, включая почки, сопровождается увеличением частоты и силы сердечных сокращений. Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона клубочковой зоной надпочечника, который является наиболее важным регулятором K^+ и Na^+ баланса, посредством чего играет важную роль в контроле объема жидкости [17].

Исследования A. Rahman и соавт. [18], S. Chen и соавт. [19] показали, что у экспериментальных животных с нарушенным функционированием VDR и/или дефектами в энзимном пути производства витамина D развивалась гипертония, патологическое ремоделирование сердца и фиброз клапанов. Доступные клинические и лабораторные исследования указывают на регуляторную роль витамина D в сердечно-сосудистой системе и подтверждают связь между дефицитом витамина D и повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Так, систематический обзор, проведенный Intermountain Heart Collaborative Study Group в 2010 г., выявил связь между уровнем витамина D и риском возникновения кардиоваскулярной патологии [20].

Витамин D и артериальная гипертензия

На сегодняшний день доказано, что витамин D может влиять на артериальное давление с помощью нескольких механизмов. Наиболее изучена его способность воздействовать на систему ренин-ангиотензин. Так, в экспериментальном исследовании Y. Li и соавт. [9] у мышей с заблокированными VDR наблюдалась избыточная активность ренина плазмы и повышение артериального давления, которые стабилизировались при ингибировании ангиотензинпревращающего фермента. По данным C. Zhou и соавт. [21], у мышей с выключенной 1α -гидроксилазой после введения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ восстанавливался уровень артериального давления. Авторы доказали, что подавление ренина витамином D про-

Таблица 1. Обеспеченность организма человека витамином D при разном уровне $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови
Table 1. Provision of the human body with vitamin D at different levels of $25(\text{OH})\text{D}_3$ in blood serum

| Показатель | Обеспеченность организма человека витамином D |
|--|---|
| Сывороточное содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ (нмоль/л) <25 | Дефицит |
| 25–50 | Недостаточное содержание |
| 50–70 | Гиповитаминоз D |
| 70–250 | Физиологическое содержание |
| >250 | Токсичность |



Рисунок. Механизмы развития сердечно-сосудистой патологии при дефиците витамина D [17]

Figure. Mechanisms of the development of cardiovascular pathology in the presence of vitamin D deficiency [17]

исходит путем прямого воздействия на экспрессию гена *CYP24A1*. Также могут иметь значение изменения во внутриклеточной концентрации кальция, но точная роль кальция и натрия в регулировании системы ренин–ангиотензин посредством витамина D не установлена.

В исследовании L. Resnick и соавт. [22] получена обратная корреляционная зависимость между уровнем витамина D и активностью ренина плазмы. Результаты многочисленных перекрестных исследований показали, что сниженный уровень витамина D связан с повышением артериального давления или усугублением уже имеющейся гипертензии. Так, результаты масштабного перекрестного национального исследования в США (Third National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III) свидетельствовали, что средние показатели артериального давления были обратно пропорциональны уровню $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови, независимо от возраста, пола, индивидуума, расы/этнической принадлежности и физической активности [16]. Комбинированные данные из исследований NHANES III и NHANES 2001–2006 гг., в которых участвовали 27 153 взрослых, показали, что снижение содержания витамина D сопровождалось повышением частоты сердечных сокращений и уровня систолического артериального давления [23].

Витамин D и липидный обмен

Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что $25(\text{OH})\text{D}_3$ принимает участие в липидном обмене. Так, J. Oh и соавт. [12] доказали, что витамин D снижает накопление макрофагами холестерина и уменьшает формирование пенных клеток. Авторы предположили, что дефицит

витамина D является причиной повышения содержания липидов в сыворотке крови и формирования инсулинорезистентности, способствуя развитию метаболического синдрома.

Обследование 170 южно-азиатских здоровых взрослых показало, что содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ обратно пропорционально уровню общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). W. John и соавт. [24] при проведении анализа с использованием мультивариативных моделей, включающих факторы риска развития сахарного диабета и ишемической болезни сердца, установили, что дефицит витамина D способствует снижению содержания аполипопротеина A1. Другое исследование, проведенное с целью выяснения связи между содержанием витамина D и метаболическими факторами риска у молодых мужчин без ожирения, доказало, что содержание в сыворотке крови $25(\text{OH})\text{D}_3$ коррелировало с уровнем ЛПНП [25]. По результатам исследования с участием испанских школьников содержание в сыворотке крови $25(\text{OH})\text{D}_3$ обратно пропорционально уровню триглицеридов [26].

Масштабное перекрестное исследование из Финляндии, проведенное с целью изучения взаимосвязи между содержанием $25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и дислипидемией, выявило, что низкий уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ коррелировал с низким содержанием липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ коррелировал с высоким содержанием общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов [27].

Витамин D и ишемическая болезнь сердца

Предполагается, что механизмы, благодаря которым витамин D может непосредственно влиять на развитие ишемической болезни сердца, заключаются

в снижении его уровня при воспалении, подавлении системы ренин–ангиотензин и формировании сердечно-сосудистого ремоделирования. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что крысы, рацион питания которых обогащен большим количеством жиров, имеют низкий уровень циркулирующего $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и соответственно высокий риск развития атеросклероза. Указанное объясняется экспрессией гена *CYP24A1*, приводящей к избытку 1α -гидроксилазы, являющейся катализатором гидроксилирования $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [28]. В исследованиях [15, 29, 30] доказано влияние витамина D на полиморфизм в гене *CYP24A1*, что приводит к повышенному образованию коронарных бляшек (кальцификации коронарных артерий).

J. Kendrick и соавт. [31] в ходе исследования NHANES III констатировали, что у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца и инсультами достоверно чаще встречается дефицит витамина D в сравнении со здоровыми сверстниками. Авторы сделали вывод, что дефицит витамина D можно отнести к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам NHANES 2001–2004 гг. у 89% пациентов с ишемической болезнью сердца, сопровождающейся сердечной недостаточностью, констатирован дефицит витамина D [32].

Проспективные исследования выявили связь между дефицитом витамина D и отсроченным возникновением сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых людей. Так, T. Wang и соавт. [33], обследовав 1739 человек без предшествующих кардиоваскулярных заболеваний, продемонстрировали постепенное повышение риска развития сердечно-сосудистой катастрофы в течение пятилетнего периода наблюдения у лиц, имевших выраженный дефицит $25(\text{OH})\text{D}_3$. Гнездовое исследование методом «случай–контроль» у 18 225 здоровых мужчин без сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития показало, что дефицит витамина D сопряжен с риском возникновения инфаркта миокарда [34].

C. Dreschler и соавт. [35], обследовав 1108 пациентов, страдавших сахарным диабетом и находившихся на гемодиализе, показали, что выраженный дефицит витамина D высоко коррелирует с внезапной сердечной смертью, сердечно-сосудистыми катастрофами, общей смертностью. H. Dobnig и соавт. [14]

констатировали, что выраженный дефицит $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ сопряжен с риском инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти.

Витамин D и хроническая сердечная недостаточность

Впервые в 1995 г. L. Brunvand и соавт. [36] представили клинический случай ассоциации выраженного дефицита витамина D, гипокальциемии с дисфункцией миокарда и хронической сердечной недостаточностью. E. Shane и соавт. [37] доказали статистически значимое преобладание дефицита витамина D у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, прямую корреляционную зависимость между уровнем витамина D в сыворотке крови и фракцией выброса левого желудочка.

A. Zittermann и соавт. [38] продемонстрировали низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ и кальцитриола в сыворотке крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с контрольной группой здоровых людей. Авторами доказано, что связь между дефицитом витамина D и хронической сердечной недостаточностью прослеживается во всех возрастных группах, при этом документирована корреляционная зависимость между низким уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ и повышенным содержанием мозгового натрийуретического пептида. Проспективное перекрестное исследование, выполненное A. Zittermann и соавт. [39] в 2008 г., продемонстрировало статистически значимое преобладание дефицита витамина D у пациентов с показаниями к экстренной трансплантации сердца в сравнении с больными, готовящимися к плановой трансплантации. Более низкий уровень циркулирующего витамина D был ассоциирован с риском внезапной сердечной смерти.

L. Liu и соавт. [40], обследовав 548 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, констатировали, что дефицит витамина D коррелировал с повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида и повышенной активностью ренина плазмы, равно как и с увеличением числа госпитализаций, обусловленных сердечной недостаточностью, повышением показателя общей смертности. Низкое содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ выделено в качестве независимого фактора риска госпитализации пациентов с хрониче-

Таблица 2. Дефицит витамин D и риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания: сила доказательной базы

Table 2. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease: the strength of the evidence base

| Фактор риска / нарушение | Экспериментальные исследования | Обсервационные исследования | Интервенционные исследования |
|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Гипертония | +++ | ++ | + |
| Дислипидемия | ++ | ++ | 0 |
| Сахарный диабет | +++ | +++ | 0 |
| Ишемическая болезнь сердца | + | +++ | 0 |

Примечание. +++ сильная доказательная база наличия связи; ++ средняя степень доказательной базы наличия связи; + ограниченная доказательная база наличия связи; 0 — отсутствие существенных доказательств наличия связи вследствие недостаточности данных.

ской сердечной недостаточностью и летального исхода. Результаты исследования I. Gotsman и соавт. [41] свидетельствовали о статистически значимом преобладании дефицита $25(\text{OH})\text{D}_3$ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с контролем. Авторы доказали, что менее 9% таких пациентов имели оптимальный уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$, подчеркивая значительные неблагоприятные последствия его дефицита.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют, что существует статистически значимое преобладание дефицита витамина D у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с пациентами без таковой; дефицит витамина D ассоциирован с тяжестью сердечной недостаточности и более высокими показателями неблагоприятных исходов. В обзоре литературы, посвященном изучению связи дефицита витамин D и риску возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, R. Motiwalaa и T.J. Wang [1] приводят следующую таблицу доказательств (табл.2).

Витамин D и нарушения ритма сердца

Результаты двух кросс-секционных исследований, проведенных M. Demir и соавт. [42] и W. Chen и соавт. [43], показали обратную связь между уровнем витамина D и риском возникновения «неклапанной» фибрилляции предсердий. F. Qayyum и соавт. [44] выявили снижение уровня витамина D при различных типах фибрилляции предсердий. В то же время в исследовании M. Rienstra и соавт. [45] не установлено связи между содержанием витамина D и возникновением фибрилляции предсердий в амбулаторных условиях.

Нами проведена оценка содержания витамина D у 255 детей (138 мальчиков и 117 девочек) в возрасте от 6 до 17 лет. В основную группу вошли 198 детей (107 мальчиков и 91 девочка) с различными видами нарушений ритма сердца: суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, синдром слабости синусового узла, хроническая непароксизмальная тахикардия, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, синоаурикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада I–III степени и др. Контрольную группу составили 57 здоровых сверстников (31 мальчик и 26 девочек). Недостаточность витамина D выявлена у 162 ($81,8 \pm 2,7\%$) детей с нарушениями ритма сердца, что статистически значимо чаще ($p < 0,01$), чем у здоровых сверстников – 32 ($56,1 \pm 6,6\%$) ребенка. Средняя концентрация витамина D у детей основной и контрольной групп была $15,24 \pm 2,11$ и $35,81 \pm 3,04$ нг/мл соответственно ($p = 0,027$). Как показал ROC-анализ, достоверный уровень витамина D, который определяет риск нарушений ритма сердца, составил 21,8 нг/мл (чувствительность – 76%, специфичность – 74%, $p = 0,028$) [46].

Влияние коррекции дефицита витамина D на возникновение и течение сердечно-сосудистых заболеваний

На основании представленных доказательств можно предположить, что коррекция дефицита витамина D будет способствовать снижению риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, снижению риска внезапной сердечной смерти и общей смертности населения. С целью изучения влияния коррекции дефицита витамина D на уровень артериального давления проведено несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Так, R. Scragg и соавт. [47] осуществили рандомизацию 189 мужчин и женщин, которые принимали холекальциферол по 100 000 МЕ в неделю или плацебо в течение 5 нед. После окончания пятинедельного курса лечения не было получено статистически значимого снижения артериального давления в сравнении с исходными данными. В исследовании M. Pfeifer и соавт. [48] были рандомизированы 148 женщин, принимавших ежедневно по 800 МЕ холекальциферола или плацебо на протяжении 8 нед. Авторы констатировали значительное снижение систолического артериального давления в группе холекальциферола в сравнении с плацебо через 8 нед лечения.

Результаты оценки влияния восполнения дефицита витамина D на уровень артериального давления были объединены в трех метаанализах. Так, M. Witham и соавт. [49] проанализировали данные 12 исследований, в которых в качестве источника витамина D использовали эргокальциферол, холекальциферол, активный витамин D и его аналоги, УФ-излучение. Метаанализ восьми исследований с участниками, имевшими артериальную гипертензию, продемонстрировал статистически значимое снижение диастолического артериального давления и статистически незначимое снижение систолического давления. Анализ, ограниченный четырьмя исследованиями, в которых пациенты с артериальной гипертензией применяли холекальциферол, показал значительное снижение систолического артериального давления, в то время как у обследованных с исходно нормальными показателями дальнейшего снижения артериального давления не наблюдалось. A. Pittas и соавт. [50] изучали множественные кардиометаболические эффекты витамина D, получаемого внутрь и путем УФ-излучения. В метаанализе 10 исследований, посвященных данной проблеме, не получено статистически значимого снижения систолического давления. Метаанализ, проведенный S. Wu и соавт. [51], охватывал 4 рандомизированных контролируемых исследования, одно из которых не было включено в два других метаанализа. Авторы показали, что пероральный прием витамина D снижал уровень систолического артериального давления,

но не влиял на диастолическое. Не получено убедительных данных о существовании зависимости между степенью снижения систолического давления и принятой дозой витамина D, а также продолжительностью курса лечения.

Результаты рандомизированного исследования, проведенного G. Majow, и соавт. [52], свидетельствовали о том, что ежедневный прием 400 МЕ холекальциферола и 1200 мг кальция приводил к снижению уровня общего холестерина. A. Zitterman и соавт. [53] рандомизировали молодых людей с избыточной массой, которые в течение 12 мес получали витамин D. Исследователями показано достоверное снижение уровня триглицеридов в крови в сравнении с группой плацебо.

Результаты систематического обзора L. Wang и соавт. [54] свидетельствовали о том, что включение в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий витамина D в средневысоких дозах может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Прове-

денные P. Autier и соавт. [55] и McNally J. и соавт. [56] метаанализы рандомизированных контролируемых исследований по изучению влияния дополнительного использования витамина D в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показали, что включение витамина D способствует снижению общей смертности.

Заключение

Анализ имеющихся данных свидетельствует о том, что витамин D играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Проведенные исследования зачастую носят экспериментальный характер, в то время как данные клинических исследований немногочисленны и противоречивы. У детей данные о роли витамина D в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний единичны, что говорит о необходимости дальнейших научных исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Motiwala S.R., Wang T.J. Vitamin D and cardiovascular risk. *Current Hypertens Rep* 2012; 14(3): 209–218. DOI: 10.1007/s11906-012-0262-y
- Pourdjabbar A., Dwivedi G., Haddad H. The role of vitamin D in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28: 216–222. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32835bd480
- Merke J., Hofmann W., Goldschmidt D., Ritz E. Demonstration of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 112–114.
- Somjen D., Weisman Y., Kohen F. 25-Hydroxyvitamin D₃-1-alpha-hydroxy-lase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 2005; 111: 1666–1671. DOI: 10.1161/01.CIR.0000160353.27927.70
- Merke J., Milde P., Lewicka A. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃: studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest* 1989; 83: 1903–1915.
- Zanello S.B., Collins E.D., Marinissen M.J. Vitamin D receptor expression in chicken muscle tissue and cultured myoblasts. *Horm Metab Res* 1997; 29: 231–236.
- O'Connell T.D., Giachero D.A., Jarvis A.K., Simpson R.U. Inhibition of cardiac myocyte maturation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 1995; 136: 482–488.
- O'Connell T.D., Berry J.E., Jarvis A.K. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol* 1997; 272: H1751–H1758.
- Li Y.C., Kong J., Wei M. 1,25-Dihydroxyvitamin (D)₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229–238.
- Bukoski R.D., Xue H., McCarron D.A. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and ionized Ca²⁺ uptake by primary cultures of aortic myocytes of spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto normotensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 146: 1330–1335.
- Rigby W.F., Denome S., Fanger M.W. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest* 1987; 79: 1659–1664.
- Oh J., Weng S., Felton S.K., Bhandare S., Riek A., Butler B. et al. 1,25(OH)₂ Vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009; 120: 687–698. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856070
- Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281. DOI: 10.1056/NEJMra070553
- Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B. et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340–1349. DOI: 10.1001/archinte.168.12.1340
- Boer I.H., Kestenbaum B., Shoben A.B., Michos E.D., Sarnak M.J., Siscovick D.S. 25-Hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1805–1812. DOI: 10.1681/ASN.2008111157
- Scrugg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20: 713–719. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2007.01.017.
- Поворознюк В.В., Снежицкий В.А., Янковская Л.В., Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2015; 2(50): 6–14. [Povoroznyuk V.V., Snezhitsky V.A., Yankovskaya L.V., Mailian E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. The importance of vitamin D in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *ZHurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta (Journal of Grodno State Medical University)* 2015; 2(50): 6–14. (in Russ)]
- Rahman A., Hershey S., Ahmed S., Nibbelink K., Simpson R.U. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 416–419. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.081
- Chen S., Glenn D.J., Ni W. Expression of the vitamin d receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension* 2008; 52: 1106–1112. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119602

20. Anderson J.L., May H.T., Horne B.D. for the Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010; 106: 963–968. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.027
21. Zhou C., Lu F., Cao K., Xu D., Goltzman D., Miao D. Calcium-independent and 1,2(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1- α -hydroxylase knock-out mice. *Kidney Int* 2008; 74: 170–179. DOI: 10.1038/ki.2008.101
22. Resnick L.M., Muller F.B., Laragh J.H. Calcium-regulating hormones in essential hypertension: relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649–654.
23. Scragg R.K., Camargo C.A.Jr., Simpson R. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D to heart rate and cardiac work (from the National Health and Nutrition Examination Surveys). *Am J Cardiol* 2010; 105: 122–128. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.661
24. John W.G., Noonan K., Mannan N., Boucher B.J. Hypovitaminosis D is associated with reductions in serum apolipoprotein A-I but not with fasting lipids in British Bangladeshis. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 517–522. DOI: 10.1093/ajcn.82.3.517
25. Gannage-Yared M., Chedid R., Khalife S., Azzi E., Zoghbi F., Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young middle-eastern population. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 965–971. DOI: 10.1530/EJE-08-0952
26. Rodriguez-Rodriguez E., Ortega R.M., Gonzalez-Rodriguez L.G., Lopez-Sobaler A.M. for UCM Research Group VALORNUT. Vitamin D deficiency is an independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children. *Eur J Nutr* 2011; 50(5):373–8. DOI: 10.1007/s00394-010-0145-4
27. Karhapää P., Pihlajamäki J., Pörsi I., Kastarinen M., Mustonen J., Niemelä O. et al. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med* 2010; 268: 604–610. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02279.x
28. Kasuga H., Hosogane N., Matsuoka K. Characterization of transgenic rats constitutively expressing vitamin D-24-hydroxylase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 297: 1332–1338.
29. Shen H., Bielak F.L., Ferguson J.F., Streeten E.A., Yerges-Armstrong L.M., Liu J. Association of the vitamin D metabolism gene CYP24A1 with coronary artery calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2648–2654. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.211805
30. Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755–1760.
31. Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009; 205: 255–260. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.033
32. Kim D.H., Sabour S., Sagar U.N., Adams S., Whellan D.J. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1540–1544. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.06.067
33. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E., Lanier K. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
34. Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168 (11): 1174–1180. DOI: 10.1001/archinte.168.11.1174
35. Dreschler C., Pilz S., Obermayer-Pietsch B., Andreas M.V., Krane T.V. et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J* 2010; 31: 2253–2261. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq246.
36. Brunvand L., Haga P., Tangsrud S.E., Haug E. Congestive heart failure caused by vitamin D deficiency? *Acta Paediatr* 1995; 84: 106–108.
37. Shane E., Mancini D., Aaronson K. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med* 1997; 103:197–207.
38. Zittermann A., Schleithoff S.S., Tenderich G. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 105–112.
39. Zittermann A., Schleithoff S.S., Gotting C., Dronow O., Fuchs U., Kuhn J. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 321–327. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.01.013
40. Liu L.C., Voors A.A., van Veldhuisen D.J. van der Veer E., Beekunje A.M., Szymanski M.K. et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 619–625. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr032
41. Gotsman I., Shauer A., Zwas D.R., Hellman Y., Keren A., Lotan C. et al. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 357–366. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr175
42. Demir M., Uyan U., Melek M. The Effects of Vitamin D Deficiency on the Atrial Fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20(1): 98–103. DOI: 10.1177/1076029612453762
43. Chen W.R., Liu Z.Y., Shi Y., Yin D.W., Wang H., Sha Y. et al. Relation of Low Vitamin D to Nonvalvular Persistent Atrial Fibrillation in Chinese Patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014; 19(2): 166–173. DOI: 10.1111/anec.12105
44. Qayyum F., Landex N.L., Agner B.R., Rasmussen M., Jons C., Diken U. Vitamin D deficiency is unrelated to type of atrial fibrillation and its complications. *Dan Med J* 2012; 59(9): A 4505.
45. Rienstra M., Cheng S., Larson M.G., McCabe E.L., Booth S.L., Jacques P.F. et al. Vitamin D status is not related to development of atrial fibrillation in the community. *Am Heart J* 2011; 162(3): 538–541. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.06.013
46. Дубовая А.В. Возможности коррекции дисэлементоза и витаминной недостаточности у детей с нарушениями ритма сердца на различных этапах лечебно-реабилитационных мероприятий. *Таврический медико-биологический вестник* 2016; 19(1): 19–21. [Dubovaya A.V. Possibilities of correction of diselementosis and vitamin deficiency in children with heart rhythm disorders at various stages of treatment and rehabilitation activities. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik* (Taurian Medical and Biological Herald) 2016; 19(1): 19–21. (in Russ)]
47. Scragg R., Khaw K.T., Murphy S. Effect of winter oral vitamin D3 supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 640–646.
48. Pfeijfer M., Begerow B., Minne H.W. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633–1637.
49. Witham M.D., Nadir M.A., Struthers A.D. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 1948–1954. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832f075b
50. Pittas A.G., Chung M., Trikalinos T. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307–314. DOI: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00009
51. Wu S.H., Ho S.C., Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J* 2010; 103: 729–737. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181e6d389

52. Major G.C., Alarie F., Dore J. Supplementation with calcium+vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 54–59. DOI: 10.1093/ajcn/85.1.54
53. Zitterman A., Frisch S., Berthold H.K. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1321–1327. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27004
54. Wang L., Manson J.E., Song Y., Sesso H.D. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010; 152: 315–323. DOI: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00010
55. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–1737. DOI: 10.1001/archinte.167.16.1730
56. McNally J.D., Nama N., O'Hearn K., Sampson M., Amrein K., Iliriani K. et al. Vitamin D deficiency in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2017; 21(1): 287. DOI: 10.1186/s13054-017-1875-y

Поступила 07.05.18

Received on 2018.05.07

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.