

Дефицит витамина D и сердечно-сосудистая патология

В.И. ПОДЗОЛКОВ, А.Е. ПОКРОВСКАЯ, О.И. ПАНАСЕНКО

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Дефицит витамина D широко распространен во всем мире и встречается примерно у 30–50% населения. В большинстве случаев эту проблему ассоциируют с патологией опорно-двигательного аппарата: рахитом у детей и остеопорозом у взрослых. Однако в последние годы получены убедительные данные о взаимосвязи дефицита витамина D с патологией сердечно-сосудистой системы. Низкий уровень витамина D у человека связан с неблагоприятными факторами риска сердечно-сосудистой патологии, такими как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, дислипидемия, которые являются предикторами сердечно-сосудистых катастроф, в том числе инсультов и инфарктов. Показано, что витамин D оказывает вазопротекторный эффект путем улучшения эндотелиальной дисфункции, препятствует ремоделированию сосудов и миокарда, улучшает параметры артериального давления, способствует снижению риска развития гипертрофии левого желудочка, замедляет процессы фиброза, снижает риск развития атеросклероза, уменьшает резистентность к инсулину, а также влияет на воспаление и иммунитет. В статье приводятся данные российских и зарубежных исследований, демонстрирующие влияние дефицита витамина D на развитие атеросклероза, АГ, нарушений сердечного ритма и прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: дефицит витамина D, 25(OH)D, 1,25(OH)2D, кардиология, артериальная гипертензия, атеросклероз, нарушение сердечного ритма, хроническая сердечная недостаточность.

Vitamin D deficiency and cardiovascular pathology

V.I. PODZOLKOV, A.E. POKROVSKAYA, O.I. PANASENKO

Federal state Autonomous educational institution of higher professional education First Moscow state medical University named after I.M. Sechenov of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Vitamin D deficiency is widespread worldwide and present in about 30–50% of population. In most cases, this problem is associated with musculoskeletal system pathology: rickets in children, and osteomalacia or osteoporosis in adults. However, in recent years, convincing data was obtained on the links between vitamin D deficiency and cardiovascular pathology. Low Vitamin D levels in humans are associated with the unfavorable cardiovascular risk factors, such as arterial hypertension (AH), diabetes mellitus, and dyslipidemia, which are the predictors of the severe cardiovascular diseases, including strokes and infarctions. It has been demonstrated that vitamin D has a strong vasoprotective effect via endothelial dysfunction improvement, prevents blood vessels and myocardium remodeling, improves blood pressure parameters, reduces the risk of development of left ventricular hypertrophy, slows down fibrosis, reduces the risk of atherosclerosis, reduces insulin resistance, and also affects inflammation and immunity. This article provides data of Russian and foreign studies demonstrating the effect of Vitamin D deficiency on the development of atherosclerosis, AH, heart rhythm disorder and progression of chronic heart failure.

Keywords: Vitamin D Deficiency, 25(OH)D, 1,25(OH)2D, cardiology, arterial hypertension, atherosclerosis, heart rhythm disorder, chronic heart failure.

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АКШ – аортокоронарное шунтирование
ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза
ИЛ – интерлейкин
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
УФ – ультрафиолетовые лучи
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
СРБ – С-реактивный белок
NO – оксид азота
1,25(OH)2D – 1,25-дигидроксивитамин D
25(OH)D – 25-гидроксивитамин D
RPP – gate pressure product – произведение ЧСС на систолическое АД

Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов, попадает в организм с пищей, причем содержится в очень ограниченном количестве продуктов питания, и способен синтезироваться в коже под действием ультрафиолетовых (УФ) лучей солнечного света. Пройдя два процесса гидроксилирования, витамин D становится активным: первый этап происходит в печени и превращает витамин D в 25(OH)D (25-гидроксивитамин D), известный как кальцидиол; второй этап происходит в почках – в результате чего образуется физиологически активная форма D-гормона – 1,25(OH)2D (1,25-дигидроксивитамин D).

Согласно мнению ряда исследователей, функции витамина D не ограничены только контролем кальций-фосфор-

ного обмена, он также влияет и на другие физиологические процессы в организме, включающие модуляцию клеточного роста, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление. В настоящее время установлена взаимосвязь между дефицитом витамина D и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, сахарным диабетом [1].

Корреляция между дефицитом витамина D и последующих серьезных неблагоприятных сосудистых нарушений подтверждена среди 1739 участников Framingham Offspring Study. Уровни 25(OH)D измерялись в начале исследования и по прошествии 5,4 года. Частота фатальных и нефатальных случаев (ишемии, инсульта или сердечной недостаточности) составила 53 и 80% соответственно, выше

она оказалась у обследуемых с низкими уровнями витамина D. Выявлена корреляция дефицита витамина D и артериальной гипертензии (АГ) [2]. По результатам другого не менее крупного исследования установлено, что у пациентов с низким уровнем 25(ОН)D (<37,5 нмоль/л) по сравнению с испытуемыми с достаточным уровнем 25(ОН)D (≥ 75 нмоль/л) риск развития инфаркта миокарда повышался более чем в два раза [3]. Когортное исследование, проведенное в Германии, в которое включено 3258 пациентов старше 20 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями длительностью 7,7 года подтвердило, что у пациентов с низким уровнем 25(ОН)D вдвое увеличивается риск смерти кардиоваскулярного генеза в отличие от пациентов с нормальным уровнем 25(ОН)D [4]. Анализируя полученные многочисленные данные о прогностически неблагоприятных последствиях дефицита витамина D, медицинское сообщество пришло к выводу о необходимости коррекции данного гиповитаминоза. Эту идею наглядно продемонстрировало проспективное исследование, проводимое в Великобритании. В ходе 13-летнего наблюдения за 5409 мужчинами (средний исходный возраст 77 лет), из которых 1358 пациентов умерли от сердечно-сосудистых заболеваний, у 1857 пациентов причиной смерти являлись не кардиальные причины. По мнению авторов, увеличение концентрации 25(ОН)D в плазме крови в два раза по сравнению с низким исходным уровнем связано со снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 20% и снижением на 23% общей смертности [5].

Витамин D и развитие атеросклероза

В мировой литературе проблема атеросклероза является одной из приоритетных, несмотря на многочисленные данные, его патогенез окончательно не изучен, оставаясь предметом спора.

Эндотелий является основным регулятором сосудистого гомеостаза и оказывает влияние на вазоконстрикцию и вазодилатацию, пролиферацию гладких мышц и воспаление, тромбогенез и фибринолиз [6, 7]. В результате любое повреждение этого слоя сосудистой стенки может привести к эндотелиальной дисфункции, которая в конечном итоге играет ключевую роль в развитии атеросклероза. Защитная роль витамина D в снижении частоты риска развития атеросклероза заключается в [8]:

- увеличении продукции эндотелиального оксида азота (NO),
- уменьшении адгезии и агрегации тромбоцитов,
- снижении окислительного стресса,
- регуляции мышечного тонуса сосудов,
- уменьшении выделения вазоконстриктивных метаболитов,
- подавлении высвобождения провоспалительных цитокинов,
- модулировании иммунного ответа,
- ингибировании пролиферации и миграции гладкомышечных клеток.

В экспериментальных исследованиях доказано, что активный метаболит витамина D – 1,25(ОН)2D уменьшает

отложение минеральных депозитов во внутренней оболочке артерий, регулирует содержание в сыворотке крови кальция и фосфора [9–11]. Увеличение жесткости сосудистой стенки является важным фактором в развитии атеросклероза. Проведенные исследования доказали, что дефицит витамина D влияет на ригидность артериальной стенки. Показано, что у пациентов с уровнем 25(ОН)D менее 20 нг/мл скорость пульсовой волны в аорте составила более 9 м/с (при норме 4–6 м/с). Увеличение скорости пульсовой волны напрямую коррелирует с увеличением риска развития атеросклероза. Авторы сделали вывод, что чем ниже уровень витамина D, тем больше жесткость артерий, а регулярное поддержание нормального уровня витамина D способствует двукратному уменьшению риска развития атеросклероза [12]. Увеличение концентрации 25(ОН)D до 30–60 нг/мл снижает риск возникновения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей на 80% [13].

Воспаление играет важную роль в развитии атеросклероза. Высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ) является одним из наиболее широко изученных биомаркеров сердечно-сосудистого воспаления, с доказанным провоспалительным действием. Многочисленные исследования подтвердили, что уровень витамина D в сыворотке крови обратно пропорционален концентрации СРБ [14–16]. Противовоспалительное действие витамина D многофакторное, заключается еще и в том, что высокая концентрация в крови 25(ОН)D достоверно ассоциируется с высокой концентрацией интерлейкина (ИЛ)-10 [17]. Кардиопротективное действие ИЛ-10 заключается в подавлении продукции провоспалительных цитокинов. Доказано что низкая концентрация ИЛ-10 приводит к выраженному атеросклерозу. Витамин D способен устранить этот дефицит и, следовательно, замедлить прогрессирование атеросклероза [18, 19]. Роль витамина D в воспалении неоспорима еще и потому, что выявлена его способность подавлять высвобождение фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [20, 21].

Необходимо отметить, что дефицит витамина D приводит к увеличению синтеза холестерина, что, несомненно, провоцирует развитие атеросклероза. Важным ферментом в патогенезе атеросклероза является ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидроксис-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, витамин D способен ее ингибировать, оказывая синергичное действие со статинами. Есть публикации, рекомендуемые совместный прием статинов с витамином D для потенцирования их эффектов [22]. Некоторые авторы рекомендуют для профилактики развития атеросклероза использовать высокие дозы витамина D (более 800 МЕ в сутки) [23].

Витамин D и артериальная гипертензия

Первые публикации о взаимосвязи дефицита витамина D с развитием АГ появились в 70-х годах прошлого века. Так, в 1979 г. S.G. Rostand сообщает, что люди, живущие в более высоких широтах по всему миру, имеют повышенный риск развития АГ. Автор предположил, что причина этого явления – склонностью к развитию дефицита витамина D у людей, живущих дальше от экватора [24]. С каждым годом все больше растет количество исследований, которые подтверждают определенную роль витамина D в развитии АГ. В исследовании NHANES III, в ходе которого обследовано 15 088 пациентов, доказана обратная

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. фак. терапии №2, директор фак. терапевтической клиники УКБ №4, <http://orcid.org/0000-0002-0758-5609>

Панасенко Оксана Игоревна – студентка V курса лечебного фак-та, <https://orcid.org/0000-0003-3656-5655>

Контактная информация:

Покровская Анна Евгеньевна – к.м.н., доцент каф. фак. терапии №2; тел.: 8(903)195-78-70; e-mail: a.e.pokrovskaya@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8875-9032>

связь между уровнем 25(OH)D и повышением цифр артериального давления (АД) [25]. Исследование Health Professional Follow Up Study продемонстрировало увеличение риска АГ в 3,03 раза у мужчин и в 1,42 раза у женщин с дефицитом витамина D по сравнению с общей популяцией [26, 27], а исследование Nurse's Health Study выявило, что исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл связан с повышением риска АГ в 1,47 раза [27, 28]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что дефицит витамина D напрямую способствует развитию гипертонической болезни [26, 29]. Причем дефицит витамина D является самостоятельным предиктором гипертонической болезни, который не зависит от возраста, индекса массы тела, физической активности, расы и наличия менопаузы [26].

Очень важное место в контроле АД, сосудистого тонуса и водно-солевого обмена занимает ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Существуют потенциальные механизмы, которые могут объяснить связь дефицита витамина 1,25(OH)2D и повышение АД. По данным последних исследований, 1,25(OH)2D участвует в регуляции РААС за счет подавления экспрессии гена ренина. Проведен эксперимент на лабораторных мышах, которым фармакологическими препаратами ингибировали рецепторы к витамину D, при этом регистрировалось резкое повышение уровня ренина и ангиотензина II, что в свою очередь стимулировало развитие АГ и гипертрофии миокарда левого желудочка [29, 30].

Носительство некоторых полиморфизмов гена рецептора витамина D может сопровождаться снижением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, что неизбежно приведет к снижению биодоступности NO, проявлением которой будет повышение сосудистой жесткости, развитие эндотелиальной дисфункции [27, 31]. Опытным путем показано, что 1,25(OH)2D может увеличивать выработку NO в эндотелиальных клетках [31].

Витамин D, влияя на различные патофизиологические процессы, такие как фиброз, воспаление и репарация, обеспечивает структурную и функциональную сохранность почки и миокарда, способен замедлять прогрессирование кардиоренального синдрома и нефропатии аллографта на 38%, что подтверждено в клинических исследованиях российских ученых. При увеличении экспрессии ядерного рецептора витамина D в клубочке и проксимальных отделах нефрона запускаются быстрые не геномные механизмы, реализующиеся в многоуровневой защите нефрона, предотвращая воспаление, фиброз и апоптоз, стимулируя естественную его регенерацию и репарацию. А при экспрессии ядерного рецептора витамина D в дистальных отделах нефрона реализуются «медленные» геномные эффекты – поддержание репарации и функциональной активности канальцев. Так же ренопротективный эффект витамина D реализуется и за счет некоторого снижения АД. В работе А.Н. Харламова и соавт. показано, что витамин D способен снижать систолическое АД не менее чем на 8% [32].

По данным зарубежных исследований установлено, что у пациентов с АГ, подвергавшихся УФ-облучению более 3 раз в неделю в течение 3 мес, уровень 25(OH)D увеличился примерно на 180% и ассоциировался со снижением АД [24]. Добавление витамина D к антигипертензивной терапии пациентам с АГ способствовало более значительному снижению уровня систолического АД и вследствие этого улучшению функции левого желудочка [33, 34]. Российские ученые, изучая мужчин с дефицитом витамина D страдающих гипертонической болезнью в сочетании

с ожирением и гипергликемией натощак, пришли к заключению, что у пациентов, получающих дополнительно к основной терапии 3000–4000 МЕ холекальциферола, контроль уровня АД и гликемии натощак оказался более эффективным. Также у этих лиц наблюдалось незначительное снижение индекса массы тела [35].

Таким образом, можно сделать вывод, что поддержание нормального уровня витамина D важно не только для кальциевого гомеостаза, но и для поддержания нормального АД.

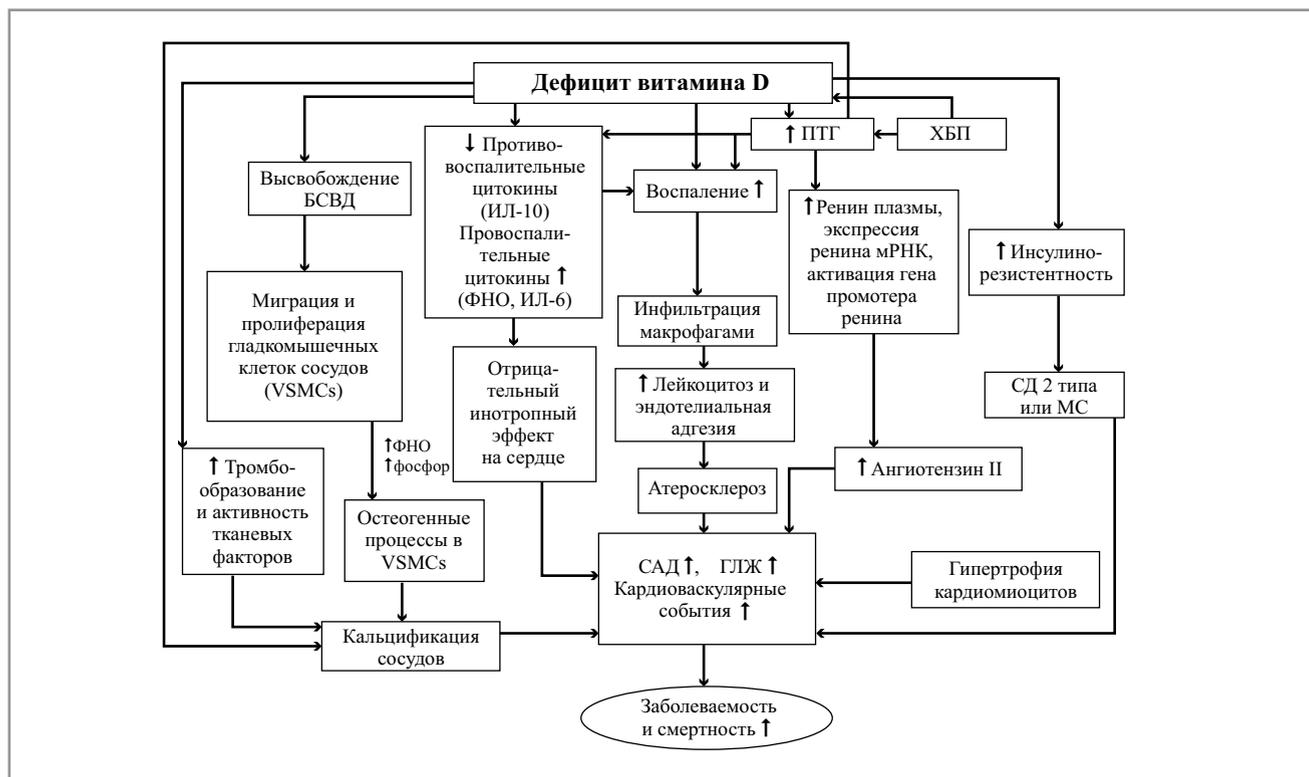
Влияние дефицита витамина D на сердечный ритм

Влияние дефицита витамина D на сердечный ритм описано во многих публикациях, однако авторы утверждают, что патофизиологические механизмы этой взаимосвязи до конца еще не изучены. В исследовании National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) наблюдались 27 153 пациента в возрасте старше 20 лет, изучалась корреляция уровня 25(OH)D с частотой сердечных сокращений (ЧСС), систолическим АД и RPP (Rate pressure product – произведение ЧСС на систолическое АД). Исследование проводилось в двух временных интервалах с 1988 по 1994 г. и с 2001 по 2006 г. В результате установлено, что ЧСС достоверно ($p \leq 0,001$) выше на 2,1 уд/мин у участников с более низким уровнем 25(OH)D ($< 10,0$ нг/мл), чем у участников с более высоким уровнем 25(OH)D (> 35 нг/мл). Аналогичная динамика отмечена и для систолического АД, отмечено повышение среднего АД в группе с уровнем 25(OH)D $< 10,0$ нг/мл по сравнению с пациентами с уровнем 25(OH)D 15–35 нг/мл. Как следствие RPP оказался значительно выше ($p < 0,01$) у участников первой группы по сравнению со второй группой. Данные результаты доказывают, что низкий уровень 25(OH)D связан с увеличением ЧСС, повышением систолического АД и RPP [36].

Также показано, что уровень витамина D коррелирует с диаметром левого предсердия, давлением в легочной артерии и в значительной степени связан с возникновением фибрилляции предсердий (ФП). Данные выводы сделаны при обследовании пациентов с неклапанной персистирующей ФП [37]. Впервые предположения о корреляционной связи дефицита витамина D и этого нарушения ритма высказаны при анализе сезонных изменений частоты возникновения ФП. Выявлен высокий уровень появления ФП зимой и более низкий летом [38]. Мета-анализ ряда исследований, в которых в общей сложности наблюдалось 27 307 пациентов, продемонстрировал, что дефицит витамина D является умеренным предиктором развития ФП [39].

Среди различных патофизиологических механизмов развития аритмий главенствующая роль отводится активации РААС. Воспаление также вносит вклад в развитие этого патологического процесса, так имеются факты, демонстрирующие, что повышенный уровень СРБ увеличивает риск развития ФП [40]. Концентрация СРБ может повышаться под воздействием различных факторов, в том числе и при дефиците витамина D. Существует предположение, что воспалительные состояния провоцируют развитие оксидативного стресса, что играет существенную роль в патогенезе развития ФП, при этом витамин D, обладая антиоксидантными свойствами, способен защитить кардиомиоциты от окислительного стресса [39, 41].

При обследовании 283 пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), ФП возникла в послеоперационном периоде у 72 (25%) пациентов. Сывороточные уровни 25(OH)D у пациентов, у которых ФП возникла после АКШ, оказались достоверно ниже, чем у лиц без на-



Влияние дефицита витамина D на сердечно-сосудистую систему. Адаптировано [27, 33].

САД – систолическое АД; БСВД – белок, связывающий витамин D; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; МС – метаболический синдром; ПТГ – паратиреоидный гормон; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; VSMCs – миграция и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов.

рушений ритма. Выявлена корреляционная связь размеров левого предсердия и уровнем 25(ОН)D. По результатам полученных данных высказано предположение, что дефицит витамина D связан с возникновением ФП посредством активации ренин-ангиотензиновой системы. По мнению авторов, дефицит витамина D достоверно связан с возникновением пароксизмов ФП после операции АКШ [42].

Анализируя полученные данные, можно полагать, что дефицит витамина D вносит существенный вклад в развитие нарушений сердечного ритма. Необходимы дальнейшие исследования для определения причинно-следственной связи между дефицитом витамина D и ФП, может ли добавление витамина D способствовать предупреждению развития этого нарушения ритма.

Витамин D и хроническая сердечная недостаточность

В 2016 г. завершено исследование длительностью 26,5 мес, целью которого было установить частоту встречаемости дефицита витамина D и его связь с минеральной плотностью костной ткани, фракцией выброса левого желудочка, уровнем мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Сформировано 2 группы: в первую вошли 70 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), во вторую – 40 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, но без ХСН. Остеопороз выявлен у 61,4% пациентов 1-й группы (у них же значительно чаще возникали переломы) и у 32,5% пациентов 2-й группы. У пациентов с ХСН зафиксировано статистически значимое снижение уровня витамина D, в среднем это значение составило 9,6 нг/мл, у пациентов без ХСН – 14,8 нг/мл, также у пациентов 1-й группы наблюдался высокий уровень

NT-proBNP. Выявлена корреляционная связь между уровнем витамина D в сыворотке и концентрацией NT-proBNP, фракцией выброса левого желудочка. В результате сделан вывод, что пациенты с ХСН являются группой повышенного риска возникновения остеопороза и таким пациентам в качестве профилактики рекомендовано назначать дополнительный прием витамина D в дозировке более 1600 МЕ в сутки [43].

Аналогичные данные – отрицательная корреляционная связь между уровнем 25(ОН)D и уровнем NT-proBNP подтверждена и в другом исследовании, которое продемонстрировало, что низкие уровни 25(ОН)D и 1,25(ОН)2D связаны с распространенной дисфункцией миокарда, смертностью от сердечной недостаточности и частотой внезапной сердечной смертности [44].

Патофизиологические механизмы этих взаимосвязей до конца не изучены, существуют различные гипотезы, согласно одной – дефицит витамина D способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза. Высокий уровень паратиреоидного гормона провоцирует кальцификацию сердечных клапанов (особенно это выражено у пациентов с почечной недостаточностью), в результате чего повышается риск развития ХСН [45].

Причиной развития ХСН также является «старение» миокарда, ключевыми факторами, определяющими скорость старения, являются окислительный стресс и хроническое воспаление [46]. Недостаточность витамина D связана с более высокой частотой развития сердечной недостаточности за счет повышения уровня провоспалительных маркеров в сыворотке крови, включая СРБ [16]. При нормализации содержания 1,25(ОН)2D происходит снижение синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО-α [47].

Полагают, что 1,25(OH)₂D играет важную роль в иммунных реакциях, предотвращая развитие ряда аутоиммунных заболеваний. В опыте на крысах, которым проводилась трансплантация сердца, выявлено, что выживаемость оказалась выше в группе, в которой дополнительно назначен 1,25(OH)₂D, по сравнению с группой на монотерапии циклоспорином. Повышенная выживаемость крыс, получавших витамин D, не сопровождалась развитием у них гиперкальциемии [48].

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о связи между длиной теломер и риском развития атеросклероза, АГ, инфаркта миокарда, ХСН. Укорочение длины теломер – одна из причин старения. В ряде исследований доказана связь между уровнем 25(OH)D и длиной теломеры. Есть мнение, что витамин D способен регулировать активность теломеразы, тем самым влияя на старение [49]. Необходимо дальнейшее изучение механизмов влияния витамина D на замедление старения, что в будущем может помочь в предотвращении возраст-ассоциированных заболеваний и в частности ХСН.

Исследование, проведенное у 30 пациентов на преддиализе с хронической болезнью почек и с вторичным гиперпаратиреозом с целью определения влияния регулярного приема витамина D на время диастолы левого желудочка, показало, что регулярный прием 1,25(OH)₂D увеличивает время диастолы левого желудочка, что способствует снижению нагрузки на сердце и риска развития ХСН [50]. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что витамин D влияет на сократимость кардиомиоцитов за счет изменения распределения цепей миозина и модулирования поступления кальция в кардиомиоциты. Витамин D также влияет на рост, гипертрофию, отложение коллагена и дифференциацию кардиомиоцитов, обеспечивая ключевую

роль активации ядерного рецептора витамина D в физиологии сердца [32, 51].

Таким образом, становится вполне очевидным необходимость поддержания нормальной концентрации витамина D, так как его дефицит вносит существенный вклад в возникновение и прогрессирование ХСН (см. рисунок).

Заключение

Полученные данные имеют важное значение для общественного здравоохранения, учитывая высокую распространенность дефицита витамина D. Необходимо принимать во внимание и тот факт, что пациенты, страдающие гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, ХСН, как правило, люди не всегда мобильные, вынуждены вести малоподвижный образ жизни, реже выходят из дому, мало бывают на солнце, поэтому у них вполне может развиваться недостаток витамина D. Проспективные наблюдения показывают, что низкие концентрации витамина D связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, смертности от них и смертности от всех причин [2, 8, 52, 53].

Руководствуясь полученными данными, медицинское сообщество склоняется к мнению, что коррекция дефицита витамина D имеет большое прогностическое значение. Лечение витамином D имеет низкую себестоимость, простоту в применении, а профилактика дополнительно вносит вклад в формирование здорового образа жизни. Необходимы дальнейшие клинические и экспериментальные исследования для более детального изучения механизмов негативного влияния дефицита витамина D на сердечно-сосудистую систему.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D: диагностика, лечение и профилактика. М., 2014; с.10-5 [Dedov II, Melnichenko GA. Clinical guidelines Vitamin D deficiency: diagnosis, treatment and prevention. М., 2014; p. 10-5 (In Russ.)].
2. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117:503-51. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.706127>
3. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2008;168:1174-80. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.11.1174>
4. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, 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;168:1340-49. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.12.1340>
5. Tomson J, Emberson J, Hill M, et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12 000 deaths. *Eur Heart J*. 2013;34(18):1365-74. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs426>
6. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(Suppl 1): III27-III32. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
7. Lavie CJ, Dicolantonio JJ, Milani RV. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation*. 2013;128:2404-6. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.002902>
8. Menezes AR, Lamb MC, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ. Vitamin D and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(6):571-7. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000108>
9. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2014;114:379-93. <https://doi.org/10.1161/circresaha.113.301241>
10. Melaku L, Mossie A. Molecular mediators and controlling mechanism of vascular calcification. *Int J Clin Exp Physiol*. 2017;4:3-14. https://doi.org/10.4103/ijcep.ijcep_3_17
11. Hsu JJ, Tintut Y, Demer LL. Vitamin D and osteogenic differentiation in the artery wall. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1542-7. <https://doi.org/10.2215/cjn.01220308>
12. Mayer OJr, Filipovský J, Seidlerová J, Vaněk J, Dolejšová M, Vrzalová J, Cífková R. The association between low 25-hydroxyvitamin D and increased aortic stiffness. *J Hum Hypertens*. 2012 Nov;26(11):650-5. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.94>
13. Holick MF. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic, Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 2009;7:2-19. <https://doi.org/10.1007/s12018-009-9026-x>
14. Nathan Carlsson, Robert Mah, Maria Aburto, Mark Jason Peters, Meagan V Dupper, Lie Hong Chen. Hypovitaminosis D. Correction and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Hypertensive Adults. *Perm J*. 2013 Fall;17(4):19-21. <https://doi.org/10.7812/tpp/13-007>
15. Liefwaard MC, Ligthart S, Vitezova A, Hofman A, Uitterlinden AG, Kiefte-de Jong JC, et al. Vitamin D and C-Reactive Protein: A Mendelian Randomization Study. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0131740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131740>
16. Zittermann A, Schulze Schleithoff S, Tenderich G, Berthold HK, Korfer T, et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan; 41:105-12. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02624-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02624-4)
17. Zittermann A, Dembinski J, Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:242-6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00140.x>

18. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res*. 1999;85:E17-24. <https://doi.org/10.1161/01.res.85.8.e17>
19. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:754-9. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.4.754>
20. Hlavatya Tibor, Krajcovicovaa Anna, Payerb Juraj. Vitamin D Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: Who, in What Form, and How Much? *J Crohn's and Colitis*. 2015;198-209. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijju004>
21. Dadaei T, Safapoor MH, Asadzadeh Aghdaei H, Balahi H, Pourhoseingholi MA, Naderi N, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on TNF- α serum level and disease activity index in Iranian IBD patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(1):49-55.
22. Lynn Kane, Kelly Moore, Dieter Lütjohann, et al. Vitamin D3 Effects on Lipids Differ in Statin and NonStatin-Treated Humans: Superiority of Free 25-OH D Levels in Detecting Relationships. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4400-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1922>
23. Jegger D, da Silva R, Jeanrenaud X, Nasratullah M, Tevaearai H, von Segesser LK, Segers P, Gaillard V, Atkinson J, Lartaud I, Stergiopulo N. Ventricular-arterial coupling in a rat model of reduced arterial compliance provoked by hypervitaminosis D and nicotine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Oct;291(4):H1942-51. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00091.2006>
24. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*. 1979;30:150-6. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.30.2.150>
25. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007;167:1159-1165. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.11.1159>
26. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25 hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):1063-9. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.107.087288>
27. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Злотникова Е.К., Гринева Е.Н. Дефицит витамина D и артериальная гипертензия: что общего? *Артериальная гипертензия*. 2017;23(4):275-81 [Karonova TL, Andreeva AT, Zlotnikova EK, Grineva EN. Vitamin D deficiency and arterial hypertension: what is in common? *Arterial Hypertension*. 2017;23(4):275-81 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419x-2017-23-4-275-281>
28. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25 hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension*. 2008;52(5):828-32. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.107.087288>
29. Mehta V, Agarwal S. Does Vitamin D Deficiency Lead to Hypertension? *Cureus*. 2017 Feb 17;9(2):e1038. <https://doi.org/10.7759/cureus.1038>
30. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Плейотропные эффекты витамина D. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(2):227-33 [Drapkina OM, Shepel RN. Pleiotropic effects of vitamin D. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):227-33 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233>
31. Andrukova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol*. 2014;28(1):53-64. <https://doi.org/10.1210/me.2013-1252>
32. Харламов А.Н., Перриш А.Н., Габинский Я.Л., Ронне Х., Иванова Е.Ю. Витамин D в лечении кардиоренального синдрома у больных хронической нефропатией. *Кардиология*. 2012;3:33-45 [Kharlamov AN, Perrish AN, Gabinsky YaI, Ronne Kh, Ivanova EYu. Vitamin D in the Treatment of Cardiorenal Syndrome in Patients With Chronic Nephropathy. *Kardiologiya*. 2012;3:33-45 (In Russ.)].
33. Gunta SS, Thadhani RI, Mak RH. The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2013;9(6):337-47. doi:10.1038/nrneph.2013.74
34. Nadir MA, Szejewski BR, Witham MD. Vitamin D and cardiovascular prevention. *Cardiovasc Ther*. 2010;28(4):5-12. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00192.x>
35. Филатова Т.Е., Низов А.А., Давыдов В.В. Опыт лечения гипертонической болезни у пациентов мужского пола с ожирением, гипергликемией натощак и дефицитом витамина D. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2017;25(1):69-75 [Filatova TE, Nizov AA, Davydov VV. Experience of treatment of male hypertension with obesity, fasting hyperglycemia and deficiency of vitamin D. *I.P.Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017; 25(1): 69-75 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23888/pavlovj2017169-75>
36. Robert K. Scragg, Carlos A. Camargo, Jr. and Robert U. Simpson. Relation of Serum 25-Hydroxyvitamin D to Heart Rate and Cardiac Work (from the National Health and Nutrition). *Am J Cardiol*. 2010;105:122-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.08.661>
37. Cerit, Levent Bermuda triangle; heart failure, atrial fibrillation, and vitamin D deficiency. *J Cardiovasc Medicine*. 2017;18(Issue2):121. <https://doi.org/10.2459/jcm.0000000000000407>
38. Shoben AB, Kestenbaum B, Levin G, et al. Seasonal variation in 25-hydroxyvitamin D concentrations in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol*. 2011;174:1363-72. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr258>
39. Zhiwei Zhang, Yajuan Yang, Chee Yuan Ng, Dandan Wang, Jianlong Wang, Guangping Li, Tong Liu, PhD. Meta-analysis of Vitamin D Deficiency and Risk of Atrial Fibrillation. *Clin. Cardiol*. 2016;39(9):537-43. <https://doi.org/10.1002/clc.22563>
40. Kimie Ohkubo, Ichiro Watanabe, Yasuo Okumura, et al. Usefulness of High Sensitivity C-Reactive Protein in Predicting Recurrence of Atrial Fibrillation after Electrical Cardioversion. *J Nihon Univ Med Ass*. 2015;74(5):233-7. https://doi.org/10.4264/numa.74.5_233
41. Murphy NF, Stewart S, MacIntyre K, et al. Seasonal variation in morbidity and mortality related to atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2004;97:283-8.
42. Emren SV, Aldemir M, Ada F. Does Deficiency of Vitamin D Increase New Onset Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery? *Heart Surg Forum*. 2016 Aug 22;19(4):180-4. <https://doi.org/10.1532/hcf.1531>
43. Ларина В.Н., Расопова Т.Н. Минеральная плотность костной ткани и костный обмен при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2016;56(7):33-45 [Larina VN, Rasporova TN. Mineral bone density and bone metabolism in chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2016;56(7):33-45 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.7.39-46>
44. Pilz S, Marz W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai H, Boehm B, Dobnig H. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3927-35. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0784>
45. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease a review. *Eur Heart J*. 2004;25:1776-87. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.010>
46. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408:239-47. <https://doi.org/10.1038/35041687>
47. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*. 2010;88:441-50. <https://doi.org/10.1007/s00109-010-0590-9>
48. Hullett DA, Cantorna MT, Redaelli C, et al. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation*. 1998;66(7):824-8. <https://doi.org/10.1097/00007890-199810150-00002>
49. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология*. 2014;54(4):60-7 [Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and chronic heart failure. *Cardiology*. 2014;54(4):60-7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.4.60-67>
50. Singh NP, Sahni V, Garg D, Nair M. Effect of pharmacological suppression of secondary hyperparathyroidism on cardiovascular hemodynamics in predialysis CKD patients: a preliminary observation. *Hemodial Int*. 2007;11:417-23. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2007.00211.x>
51. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1515-22. <https://doi.org/10.2215/cjn.02260409>
52. Verdoia M, Schaffer A, Sartori C, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2014;44:634-42. <https://doi.org/10.1111/eci.12281>

53. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;4:60-84 [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, Karonova TL,

Piyin AV, Melnichenko GA, Dedov II. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;4:60-84 (In Russ.]. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>

Поступила 25.04.2018