

Распространенность и роль недостаточности витамина D₃ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

А. В. Наумов¹, А. Л. Вёрткин¹, Д. М. Заиченко^{1, 2}

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

² Городская клиническая больница № 50, г. Москва

По данным ряда исследований, низкий уровень витамина D₃ повышает вероятность развития некоторых заболеваний, включая различные злокачественные опухоли, хронические инфекции, воспалительные и аутоиммунные заболевания, метаболические нарушения, а также АГ и ССЗ. Связь дефицита витамина D₃ и хронических неинфекционных заболеваний недостаточно изучена. В статье приведены результаты исследования, которые показали, что большинство больных ССЗ имеют недостаточность витамина D₃. Кроме того, при снижении концентрации 25-(ОН)-витамина D₃ происходит нарастание эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, связано с увеличением числа компонентов полиморбидности.

Ключевые слова: полиморбидность, цитокины, витамин D₃, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, остеоартроз.

Последние 15 лет резко изменили клиническую практику: большинство больных «накопили» коморбидные состояния; традиционная фармакология трансформируется в фармакопротеомику; практикующий врач все чаще получает в свое распоряжение таргетные белки — лекарственные препараты с «точечным» эффектом на главный медиатор болезни — и многое другое. Все это заставляет современного врача расширять собственное информационное поле, а медицинские интервенции персонализировать для определенного статуса больного (другими словами, персонализировать протокол ведения больного в зависимости от набора патологий в структуре коморбидного состояния).

В начале 2000-х гг. практикующий врач, а особенно врач-исследователь, достаточно скептически относился к включению в комплексную терапию коморбидных больных определенных витаминов и минералов. Однако исследования с конца 1990-х гг. до настоящего времени демонстрируют плейотропность некоторых традиционно используемых в клинике витаминов (витамины D, K, Q10 и пр.) и минералов (кальций, магний и пр.). А накопленные эпидемиологические сведения о высоком дефиците указанных витаминов и микроэлементов в совокупности с исследованиями, демонстрирующими корреляционные взаимосвязи между нарастанием дефицита и тяжестью отдельных составляющих коморбидности, заставляют пересмотреть наш взгляд на рутинное использование витаминов и микроэлементов в клинической практике [5, 7, 15].

В настоящей статье речь пойдет о влиянии витамина D₃ на течение ССЗ.

Эпидемиологические и клинические интервенционные исследования, а также исследования, проведенные в последние годы на моделях заболеваний человека на

животных, доказали, что низкий уровень витамина D повышает вероятность развития других заболеваний, в том числе различных типов злокачественных опухолей, хронических инфекций, воспалительных и аутоиммунных заболеваний, метаболических нарушений, а также АГ и ССЗ.

Взаимосвязь фармакологических эффектов гормона витамина D₃ и кардиоваскулярного риска представляет особый интерес, поскольку именно этот риск является ключевым в вопросах летальности коморбидных больных.

Витамин D₃ и кардиоваскулярный риск

Низкий уровень 25-(ОН)-витамина D₃ может быть независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, хотя причинная взаимосвязь еще нуждается в уточнении в крупных интервенционных исследованиях. Доказательства наличия корреляции между дефицитом витамина D₃ и заболеваниями миокарда в настоящее время пересмотрены [13].

Кроме возможного прямого воздействия, вследствие наличия на кардиомиоцитах и других клетках сердечно-сосудистой системы [18] рецепторов к витамину D₃ и α1-гидроксилазе, витамин D₃ оказывает значимое влияние на различные факторы кардиоваскулярного риска.

Исследования, проведенные на животных и на человеке в клинике, показали, что фармакологические дозы витамина D₃:

- значительно снижают интенсивность воспаления [16];
- улучшают эндотелиальную функцию [17];
- снижают секрецию инсулина и повышают чувствительность тканей к нему [15].

Более того, по данным последнего пересмотра, содержание витамина D₃ связано с развитием АГ [14].

Вёрткин Аркадий Львович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России.

Заиченко Дина Марковна — заведующая терапевтическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 50 ДМЗ»; ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России.

Наумов Антон Вячеславович — д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; главный терапевт Северного административного округа ДЗМ.

Различные наблюдения свидетельствуют о том, что уровень 25-(ОН)-витамина D₃ ниже 15 нг/мл ассоциирован с чрезмерным риском сердечно-сосудистых осложнений (по сравнению с уровнем выше 30–40 нг/мл).

В рамках исследования Health Professionals Follow-up Study гнездным методом были отобраны 18 225 мужчин (возраст 40–75 лет, исходное отсутствие сердечно-сосудистой патологии). Установлено, что у лиц с концентрацией 25-(ОН)-витамина D₃ ≤ 15 нг/мл повышен риск инфаркта миокарда по сравнению с теми, у кого уровень 25-(ОН)-витамина D₃ ≥ 30 нг/мл (ОР 2,42; 95% ДИ 1,35–3,84) [6]. Даже мужчины с концентрацией 25-(ОН)-витамина D₃ 22,6–29,9 нг/мл имели повышенный риск инфаркта миокарда (ОР 1,60; 95% ДИ 1,10–2,32) по сравнению с таковыми с содержанием 25-(ОН)-витамина D₃ ≥ 30 нг/мл.

В групповом исследовании Framingham Offspring Study концентрация 25-(ОН)-витамина D₃ была измерена у 1739 испытуемых, не имевших сердечной патологии. При среднем периоде наблюдения 5,4 года у лиц с АГ было отмечено 2-кратное повышение риска сердечно-сосудистых осложнений при уровне 25-(ОН)-витамина D₃ ниже 15 нг/мл по сравнению с уровнем ≥ 15 нг/мл [19].

В проспективном исследовании The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study группа, состоящая из 3300 пациентов, была направлена на коронарографию с последующим наблюдением в течение 7,7 лет. В результате выявили взаимосвязь между содержанием витамина D₃ и различными кардиоваскулярными исходами, такими как смерть от сердечных причин [4], инсульт [11], сердечная недостаточность и внезапная коронарная смерть. Риск был ниже у пациентов с высоким уровнем 25-(ОН)-витамина D₃ [12].

В перекрестном исследовании 2722 пациентов была обнаружена более высокая распространенность АГ при содержании 25-(ОН)-витамина D₃ ниже 40 нг/мл. Отношение рисков составило 2,7 (1,4–5,2), 2,0 (1,4–5,2) и 1,3 (1,2–1,6) для концентрации 25-(ОН)-витамина D₃ ниже 15, 15–29 и 30–39 нг/мл соответственно по сравнению с уровнем выше 40 нг/мл [2].

Обратная связь между содержанием 25-(ОН)-витамина D₃ и наличием АГ в настоящее время подтверждена данными метаанализа 18 исследований [3]. Наличие разнотипных данных заставляет задуматься о том, может ли дополнительный прием витамина D₃ препятствовать развитию АГ и кардиоваскулярных осложнений.

В рандомизированных исследованиях не были установлены достоверные преимущества дополнительного приема витамина D₃. В небольшом исследовании, которое длилось 8 недель, было отмечено, что дополнительный прием витамина D₃ (800 МЕ/день) в сочетании с кальцием более эффективно снижает САД, чем монотерапия препаратами кальция [10].

По данным исследования Women's Health Initiative, в котором были включены 36 282 женщины в постменопаузальном периоде, дополнительный прием витамина D₃ в сочетании с кальцием не снижал ни АД, ни риск развития АГ в течение 7 лет наблюдения. В данной ситуации дополнительная доза составила только 400 МЕ/день, а приверженность к лечению находилась в пределах 60% [8].

По данным метаанализа 8 рандомизированных клинических исследований сделано заключение, что при исходном среднем уровне АД выше 140/90 мм рт. ст. наблюдается небольшое, но значимое его снижение [20].

Также следует вспомнить известные данные о взаимосвязи низкого уровня витамина D₃ в крови и различных заболеваний — частых компонентов мультиморбидных состояний — в соответствии с уровнем доказательности, что было сделано в работе М. Peterlik [9]:

- убедительные доказательства для остеопороза (ОП) и рака (колоректального, молочной железы) получены в многочисленных эпидемиологических (проспективных, одномоментных, ретроспективных) крупных когортных исследованиях, а также в интервенционных и экспериментальных исследованиях;
- доказательства высокого качества из более чем 3 обсервационных исследований и/или интервенционных исследований даны для:
 - рака (почек, предстательной железы, эндометрия, яичников, пищевода, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря);
 - ходжкинских и неходжкинских лимфом;
 - ССЗ;
 - нервно-мышечных заболеваний;
 - СД1;
 - туберкулеза;
 - гингивита;
 - периодонтальных заболеваний, потери зубов;
- новые доказательства, полученные в обсервационных исследованиях, приводятся для АГ, метаболического синдрома, СД2;
- для воспалительных заболеваний кишечника и рассеянного склероза доказательства даны преимущественно в исследованиях с использованием моделей заболеваний человека у животных.

Таким образом, изучение клинических особенностей дефицита витамина D₃ и его взаимосвязи с хроническими неинфекционными заболеваниями представляет интерес для современной общей врачебной практики.

С целью уточнения актуальности проблемы в отечественной общей врачебной практике мы попытались определить статус витамина D₃ у больных ССЗ, обращающихся за терапевтической помощью.

Были обследованы 250 пациентов, обратившихся в многопрофильный стационар по каналу СМП. Среди них было 156 (62,4%) женщин и 94 (37,6%) мужчины, средний возраст которых составил 66,4 ± 7,3 года. Средний ИМТ мужчин — 31,7 ± 3,4 кг/м², женщин — 29,6 ± 5,2 кг/м².

Все без исключения пациенты имели коморбидные состояния, в основе которых, как правило, лежал атеросклероз.

Причиной обращения пациентов за медицинской помощью были: гипертонический криз — 118 (47,2%) случаев; нарастание симптомов ХСН — 68 (27,2%) случаев; пароксизмальные нарушения ритма сердца — 19 (7,6%) случаев; боли в левой половине грудной клетки (впоследствии был исключен ОКС) — 45 (18%) случаев.

Клиническая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Как видно из *таблицы 1*, значимых гендерных различий среди пациентов не выявлено. Среди основных факторов риска наиболее часто встречаются дефицит половых гормонов, ожирение и курение. АГ диагностировалась согласно клиническим рекомендациям ВНОК.

Для исследования были выбраны пациенты с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом как несомненным маркером наличия атеросклероза.

Всем пациентам было выполнено доплерографическое исследование кровотока магистральных артерий головы и шеи, при котором был подтвержден атеросклероз сонных артерий, причем степень стенозирования (внутренней или наружной сонной артерии) была не менее 40%.

ОП у пациентов диагностировали на основании костной денситометрии на аппарате DPX LUNAR BRAVO, остеоартроз (ОА) — на основании клинических симптомов с рентгенологическим подтверждением.

Ни один больной никогда ранее не принимал препараты кальция и/или витамина D₃, несмотря на наличие ОП.

На первом этапе исследования у всех пациентов была определена концентрация 25-(ОН)-витамина D₃, а также провоспалительного цитокина ФНО-α (норма — 0–8,1 пг/мл).

Уровень ФНО-α в сыворотке крови измеряли методом твердофазного хемилюминисцентного иммунометрического анализа с ферментативной меткой с использованием тест-систем фирмы DPC на автоматическом анализаторе Immulite DPC (США).

В аналитической части работы определены корреляционные взаимосвязи уровня витамина D₃ с клиническими симптомами и концентрацией провоспалительных цитокинов.

У всех пациентов был проведен расчет потребляемого кальция. Использовался калькулятор потребления кальция, представленный на сайте <http://dovrachebnj.ru>.

Кроме того, оценивали эндотелиальную функцию с помощью аппарата «АнгиоСкан-01», работа которого основана на методике А. С. Парфенова.

В основе данного метода лежит фотоплетизмографический принцип как в покое, так и при проведении функциональных тестов (проба с реактивной гиперемией, дыхательная проба, фармакологические пробы).

Согласно клиническим рекомендациям European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (2013) по использованию витамина D₃ пожилыми пациентами и женщинами постменопаузального возраста,

наименьшие показатели летальности связаны с концентрацией 25-(ОН)-витамина D₃ в диапазоне 50–75 нмоль/л, а минимальные — с концентрацией 75 нмоль/л.

Среди обследованных нами 250 пациентов 244 (97,6%) имели значения уровня витамина D₃ менее 75 нмоль/л, а 148 (59,2%) — менее 50 нмоль/л (рис. 1). Никогда ранее исследование концентрации витамина D₃ у пациентов не проводили и колекальциферол не назначали.

При анализе суточного потребления кальция у исследуемых было обнаружено, что все пациенты получают крайне низкое количество кальция: среднее потребление составило 278,4 с 117,4 мг в сутки (рекомендованное потребление кальция — 1000–1500 мг в сутки).

Следует отметить, что мужчины и женщины потребляли разное количество кальция: мужчины — 196,3 ± 148,4 мг; женщины — 360,5 ± 86,7 мг.

Объективных диетических привычек, определяющих столь низкое потребление, было несколько:

- 87 (34,8%) не потребляют молочных продуктов (включая сыры);
- 102 (40,8%) потребляют зелень лишь в летнее время;
- 138 (55,2%) потребляют морскую рыбу реже 1 раза в неделю;
- 123 (49,2%) редко потребляют орехи, сухофрукты и т. п.

Все пациенты с гиперхолестеринемией и ИМТ более 29 кг/м² имели концентрацию 25-(ОН)-витамина D₃ менее 50 нмоль/л. Однако значимых данных о корреляции между уровнями 25-(ОН)-витамина D₃ и общего ХС крови, а также ИМТ не получено.

В то же время выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между концентрациями 25-(ОН)-витамина D₃ и ЛПНП: $r = (-0,3, p = 0,04)$ (рис. 2).

Рис. 1. Количество пациентов с концентрацией 25-(ОН)-витамина D₃ менее рекомендуемых European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (2013), %

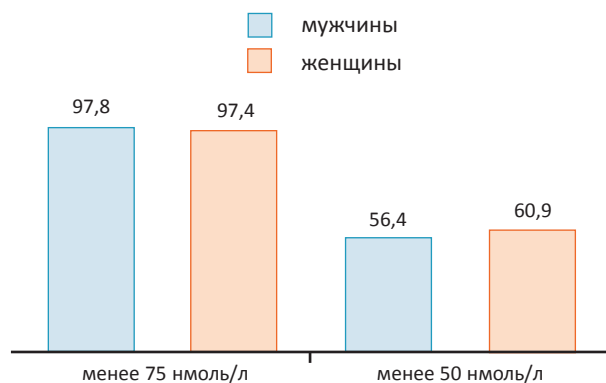


Рис. 2. Взаимосвязь концентраций витамина D₃ и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

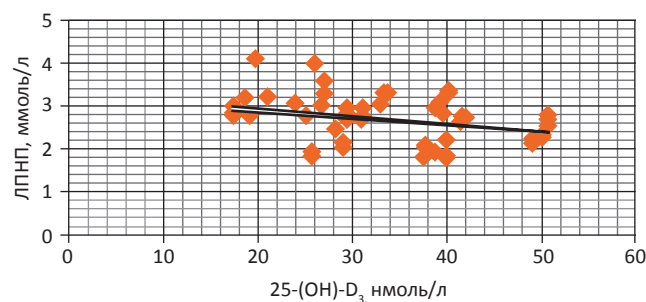


Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, n (%)

Заболевания	Мужчины (n = 94)	Женщины (n = 156)
Артериальная гипертензия	94 (100,0)	156 (100,0)
Ишемическая болезнь сердца (различные формы)	63 (67,0)	97 (62,2)
Сахарный диабет 2 типа	26 (27,7)	68 (43,6)
Аденома предстательной железы	44 (46,8)	—
Гиперхолестеринемия	27 (28,7)	58 (37,2)
Гиперурикемия	17 (18,1)	26 (16,7)
Клинические признаки дефицита половых гормонов	94 (100,0)	156 (100,0)
Курение	48 (51,1)	36 (23,1)
Ожирение 2-й и 3-й степеней	57 (60,6)	107 (68,6)
Ранее диагностированный остеопороз	15 (16,0)	32 (20,5)
Ранее диагностированный остеоартроз	49 (52,1)	127 (81,4)

Таким образом, практически у всех пациентов с ССЗ (98%) уровень витамина D₃ в крови был ниже рекомендованного, а более чем у 60% — менее 50 нмоль/л, что ведет к увеличению риска смерти. При ожирении и гиперхолестеринемии уровень витамина D₃ всегда был ниже рекомендованных значений. Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем ЛПНП и дефицитом витамина D₃.

В целом констатирована тенденция к снижению концентрации 25-(ОН)-витамина D₃ при нарастании числа заболеваний в структуре коморбидности больных (табл. 2).

В данном исследовании мы не делали поправок на ДГПЖ, ХСН, избыточную массу тела, возраст, вредные привычки. В исследовании не было пациентов с сочетанием только АГ и СД2.

Максимально возможной формулой коморбидности мы считали сочетание АГ с любыми формами ИБС, остеопению или ОП в сочетании с высоким (более 10%) риском FRAX (ОП) и рентгенологическими симптомами ОА.

Данные таблицы 2 позволяют сделать вывод о том, что бóльшая недостаточность витамина D₃ наблюдается у больных с сочетанием АГ, любых форм ИБС и СД2. Причем при наличии ОП и/или ОА недостаточность витамина D₃ становилась еще более значимой.

Отдельно следует отметить, что при наличии симптомов ХСН (n = 68) у больных концентрация 25-(ОН)-витамина D₃

была статистически значимо ниже, чем среди пациентов без таковых (рис. 3).

Таким образом, при сочетании АГ, любых форм ИБС, СД2 наблюдается выраженная недостаточность витамина D₃, а при сочетании последних с ОП и/или ОА — минимальные его значения. Следует отметить, что у больных, причиной госпитализации которых было нарастание симптомов ХСН, чаще наблюдался дефицит витамина D₃. Полученные данные свидетельствуют об усугублении недостаточности витамина D₃ при нарастании числа компонентов коморбидности у больных ССЗ.

При изучении минеральной плотности костей (МПК) и 10-летнего риска остеопоротических переломов (FRAX) установлено, что в 227 (90,8%) случаях риск превышал 20%, а в 204 (81,6%) случаях Т-критерий был менее -1,0 SD.

В ходе анализа не получено статистически значимых корреляций между уровнем витамина D₃ в крови и риском FRAX или Т-критерием. Установлена слабая статистически значимая корреляция измеренной МПК (ВМД), суммарной по шейке бедра, с концентрацией 25-(ОН)-витамина D₃: r = 0,26, p = 0,03.

В то же время существует статистически значимая отрицательная корреляция между содержанием 25-(ОН)-витамина D₃ и маркером костного ремоделирования С-концевых телопептидов коллагена I типа (продукт деградации коллагена в результате костной резорбции, b-СТх): r = (-0,27, p = 0,036).

Следовательно, низкий уровень витамина D₃ в крови соответствует высокому уровню костной резорбции, что, в свою очередь, связано с увеличением риска остеопоротических переломов.

Среди обследованных пациентов (n = 250) на боли в нижней части спины, в коленных, тазобедренных суставах, суставах кисти жаловались 213 (85,2%) человек. В 148 (59,2%) случаях при рентгенологическом исследовании был обнаружен остеоартрит: гонартрит — 96 (64,9%), коксартрит — 63 (42,6%), остеоартрит кисти — 74 (50,0%), остеоартрит подвздошно-крестцового сочленения — 112 (75,7%).

Разделив исследуемых пациентов на две группы по признаку «наличие/отсутствие рентгенологических признаков ОА» и рассчитав ОР по общепринятой методике [1], мы выявили возрастание риска ОА (RR = 1,49; p = 0,03) при содержании 25-(ОН)-витамина D₃ в крови менее 50 нмоль/л (рис. 4).

Большинство обследованных пациентов (59,2%) имели сочетание ОП с рентгенологическими симптомами ОА. Среди них около 80% имели концентрацию 25-(ОН)-витамина D₃ крови менее 50 нмоль/л.

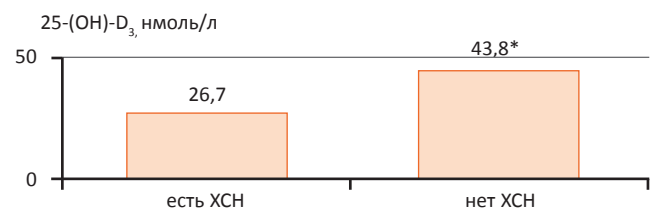
При исследовании функции эндотелия у всех пациентов выявлена эндотелиальная дисфункция (индекс окклюзии по фазам — менее 10 мс).

Таблица 2. Концентрация 25-(ОН)-витамина D₃ в зависимости от структуры полиморбидности

Нозологии полиморбидности	25-(ОН)-витамина D ₃ , нмоль/л
Артериальная гипертензия (n = 20)	54,6
Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (разные формы) (n = 10)	51,3
Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа (n = 16)	34,7
Артериальная гипертензия, остеопороз (n = 16)	50,5
Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (разные формы), остеопороз (n = 11)	50,7
Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа, остеопороз (n = 29)	24,6
Артериальная гипертензия, остеопороз, остеоартроз (n = 39)	51,4
Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (разные формы), остеопороз, остеоартроз (n = 67)	27,8
Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа, остеопороз, остеоартроз (n = 42)	23,3

Рис. 3. Уровень 25-(ОН)-витамина D₃ в зависимости от симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН).

* P < 0,05



У большинства обследованных все расчетные индексы аппарата «АнгиоСкан-01», характеризующие состояние сосудистой стенки и эндотелия, соответствовали критериям эндотелиальной дисфункции и гипертрофии с ремоделированием сосудистой стенки.

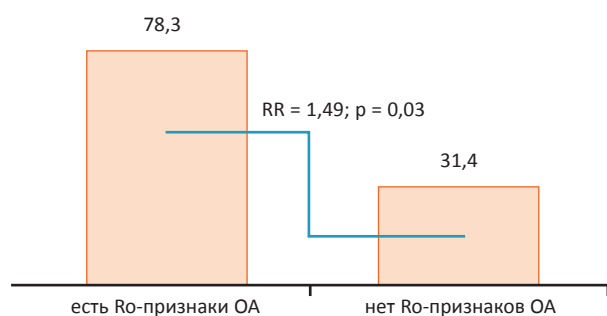
За исключением индекса центрального систолического давления, остальные показатели коррелировали с концентрацией 25-(ОН)-витамина D₃ в крови, отражая взаимосвязь нарастания тяжести сосудистого повреждения при снижении уровня витамина D₃ (табл. 3).

Исходя из представленных данных, можно предположить, что дефицит витамина D₃, являясь прогностическим фактором эндотелиального повреждения, оказывается и отдельным фактором риска прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний и развития их осложнений.

Благодаря ФНО-α-опосредованной индукции генов факторов роста, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов, медиаторов и белков острой фазы воспаления, пирогенов указанный цитокин вовлечен в патогенез кардиоваскулярных заболеваний. Кроме того, доказана его роль в возникновении и прогрессировании целого ряда хронических болезней. Продукция ФНО-α контролируется в том числе и рецептором VDR (рецептор к витамину D₃ на ядерном факторе транскрипции Nf-κB). В связи с этим мы выдвинули гипотезу о прогрессировании кардиоваскулярной патологии и компонентов полиморбидности на фоне резко увеличенного синтеза ФНО-α при недостаточности витамина D₃, способного посредством рецептора VDR тормозить активность действия на Nf-κB.

В ходе исследования наших пациентов мы установили линейную взаимосвязь уровней ФНО-α и 25-(ОН)-витамина D₃ крови. Мы разделили больных на три группы в зависимости от концентрации 25-(ОН)-витамина D₃: от 50 до 75 нмоль/л; от 25 до 50 нмоль/л; менее 25 нмоль/л.

Рис. 4. Количество больных с концентрацией 25-(ОН)-витамина D₃ крови менее 50 нмоль/л среди больных с и без остеоартроза, %



Наблюдались статистически значимые различия между всеми группами (рис. 5).

Следовательно, при увеличении недостаточности витамина D₃ у полиморбидных больных с ССЗ возрастает уровень экспрессии ФНО-α в крови. Это подтверждает представленную ранее гипотезу (табл. 4).

Сводные данные демонстрируют взаимосвязь ФНО-α и индекса окклюзии по фазам (характеристика эндотелиальной дисфункции): r = 0,4, p = 0,034. Следовательно, становится очевидной взаимосвязь недостаточности витамина D₃ в крови и тяжести эндотелиального повреждения, которое вызвано высокой продукцией ФНО-α при росте дефицита витамина D₃.

Заключение

Нами установлена взаимосвязь недостаточности 25-(ОН)-витамина D₃ в крови с увеличением системной продукции ФНО-α, что усугубляет эндотелиальное повреждение и способствует прогрессии ССЗ. С другой стороны, при высокой концентрации ФНО-α ССЗ чаще сочетаются с СД2 и/или дегенеративными заболеваниями костно-суставной системы, а максимальные концентрации ФНО отмечены у пациентов при полном сочетании компонентов полиморбидности.

Практически все пациенты с ССЗ (98%) имеют недостаточность витамина D₃, а более 60% — такую концентрацию 25-(ОН)-витамина D₃, при которой резко увеличивается риск летального исхода (менее 50 нмоль/л). Наблюдается рост дефицита витамина D₃ при нарастании числа компонентов коморбидных состояний у пациентов с ССЗ. Около 90% больных имеют высокий риск остеопоротических переломов, а ОР ОА у них составляет 1,49 (p = 0,03). Все пациенты имели критически низкий уровень концентрации 25-(ОН)-витамина D₃.

Рис. 5. Концентрация фактора некроза опухоли α (ФНО-α) крови в зависимости от уровня 25-(ОН)-витамина D₃ у пациентов.

Примечание: различия между всеми группами статистически значимы (p < 0,05)

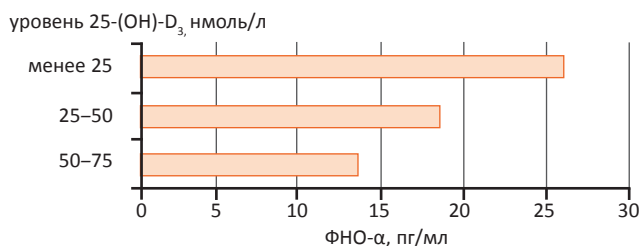


Таблица 3. Некоторые характеристики эндотелиального повреждения и их взаимосвязь с концентрацией витамина D₃

Индекс	Норма	Среднее значение среди исследуемых	Показатель корреляции (r); p
Индекс окклюзии (по фазам), мс	10 и более	6,4 ± 1,3	0,27; 0,04
Индекс жесткости	Более 10	5,6 ± 2,4	0,34; 0,04
Индекс аугментации для пульса 75 ударов в минуту	7,53–47,67	4,8 ± 4,7	0,27; 0,05
Индекс отражения, %	Более 50	29,7 ± 14,2	0,17; 0,04
Центральное систолическое давление, мм рт. ст.	Менее 140	156,7 ± 12,3	-0,08; 0,05

Таблица 4. Уровни 25-(ОН)-витамина D₃ и фактора некроза опухоли α (ФНО-α), индекс окклюзии (характеристика эндотелиальной дисфункции) при разных вариантах полиморбидности

Нозологии полиморбидности	25-(ОН)-D ₃ , нмоль/л	Индекс окклюзии (по фазам)	ФНО-α, пг/мл
Артериальная гипертензия (n = 20)	54,6	9,3	11,7
Артериальная гипертензия, остеопороз (n = 16)	50,5	10,9	15,8
Артериальная гипертензия, остеопороз, остеоартроз (n = 39)	51,4	8,7	12,5
Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (n = 10)	51,3	5,9	14,2
Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, остеопороз (n = 11)	50,7	5,7	16,3
Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, остеопороз, остеоартроз (n = 67)	27,8	5,3	19,5
Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа (n = 16)	34,7	4,5	17,3
Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, остеопороз (n = 29)	24,6	4,1	24,2
Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа, остеопороз, остеоартроз (n = 42)	23,3	3,2	28,4

Следовательно, у всех пациентов с ССЗ следует оценивать концентрацию витамина D₃. Наиболее рационально определение уровня 25-(ОН)-витамина D₃ в крови. При концентрации менее 50 нмоль/л нарастание эндотелиального повреждения и числа заболеваний требует назначения колекаль-

циферола. Поскольку рост недостаточности витамина D₃ коррелирует с нарастанием содержания ФНО-α (медиатора системного иммунного воспаления), коррекция колекальциферолом может быть профилактической стратегией для предотвращения прогрессирования коморбидности.

Литература

1. Подольная М. А., Кобринский Б. А. Показатели и методика расчета эпидемиологических характеристик риска // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2000. № 6. С. 52–54.
2. Bhandari S. K., Pashayan S., Liu I. L., Rasgon S. A. et al. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates // *J. Clin. Hypertens*. 2011. Vol. 13. N 3. P. 170–177.
3. Burgaz A., Orsini N., Larsson S. C., Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis // *J. Hypertens*. 2011. Vol. 29. N 4. P. 636–645.
4. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H., Renner W. 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. Vol. 168. N 12. P. 1340–1349.
5. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 3rd edition, July 2004. URL: <https://www.icsi.org/> (дата обращения — 20.08.2015).
6. 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. Vol. 168. N 11. P. 1174–1180.
7. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis-related fractures // *Eur. J. Clin. Invest*. 1996. Vol. 26. N 6. P. 436–442.
8. Margolis K. L., Ray R. M., Van Horn L., Manson J. E. et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial // *Hypertension*. 2008. Vol. 52. N 5. P. 847–855.
9. Peterlik M., Cross H. S. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology // *Eur. J. Clin. Nutr*. 2009. Vol. 63. N 12. P. 1377–1386.
10. Pfeifer M., Begerow B., Minne H. W., Nachtigall D. et al. 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. Vol. 86. N 4. P. 1633–1637.
11. Pilz S., Dobnig H., Fischer J. E., Wellnitz B. et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography // *Stroke*. 2008. Vol. 39. N 9. P. 2611–2613.
12. Pilz S., März W., Wellnitz B., Seelhorst U. et al. 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. Vol. 93. N 10. P. 3927–3935.
13. Pilz S., Tomaschitz A., Drechsler C., Dekker J. M. et al. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. // *Mol. Nutr. Food Res*. 2010. Vol. 54. N 8. P. 1103–1113.
14. Pilz S., Tomaschitz A., Ritz E., Pieber T. R. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review // *Nat. Rev. Cardiol*. 2009. Vol. 6. N 10. P. 621–630.
15. Pittas A. G., Lau J., Hu F. B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007. Vol. 92. N 6. P. 2017–2029.
16. Schleithoff S. S., Zittermann A., Tenderich G., Berthold H. K. et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr*. 2006. Vol. 83. N 4. P. 754–759.
17. Sugden J. A., Davies J. I., Witham M. D., Morris A. D. et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels // *Diabet Med*. 2008. Vol. 25. N 3. P. 320–325.
18. Tishkoff D. X., Nibbelink K. A., Holmberg K. H., Dandu L. et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility // *Endocrinology*. 2008. Vol. 149. N 2. P. 558–564.
19. Wang T. J., Pencina M. J., Booth S. L., Jacques P. F. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // *Circulation*. 2008. Vol. 117. N 4. P. 503–511.
20. 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. Vol. 27. N 10. P. 1948–1954. ■