

УДК: 616.171.7-092:[615.365:577.161.2]

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Морголь А.С., Янковская Л.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В статье приведены литературные данные о метаболизме витамина D, его взаимодействии с сердечно-сосудистой системой и влиянии на развитие и течение хронической сердечной недостаточности. Было выявлено, что в настоящее время мало изучено влияние терапии витамином D на фракцию сердечного выброса, функциональные тесты, биохимические маркеры и показатели мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: Витамин D, хроническая сердечная недостаточность, цитокины, фракция сердечного выброса.

В настоящее время существуют доказательства того, что недостаточность витамина D играет существенную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Опубликованные результаты многочисленных исследований свидетельствуют о наличии дефицита витамина D (25(OH)D менее 50 нмоль/л) у более чем 40% обследованных в различных популяциях, а у пожилых лиц до 100% [15]. Имеются все основания предполагать наличие дефицита/недостаточности витамина D у большинства населения Республики Беларусь.

Образование эндогенного витамина D кожной синтезатой под воздействием солнечного ультрафиолета зависит от географической широты проживания, в частности на широте Республики Беларусь (53°C) инсоляция способна обеспечивать потребность в витамине D менее 5 месяцев в году [5]. Этот процесс также зависит от времени года. Данные исследования показали, что даже у солдат из солнечных стран, таких как Индия, с ежедневным нахождением на улице около 370 минут, в зимний период уровень витамина D составлял в среднем только 47 нмоль/л (18,8 нг/мл) [40].

Исследования в РБ обнаружили дефицит витамина D в осенне-зимний период у 93% обследованных здоровых детей [6], и у 75% женщин, находящихся в постменопаузальном периоде [7].

За последние годы в процессе тщательного изучения широкой активности витамина D в организме его справедливо стали называть D гормоном. Полученный с ультрафиолетом или перорально, витамин D метаболизируется печёночной гидроксилазой в 25-гидроксивитамин D (25(OH)D), который почечной 1 α -гидроксилазой конвертируется в активную форму 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D - кальцитриол) и напрямую зависит от уровня циркулирующего 25(OH)D. Основным показателем в определении статуса витамина D является 25(OH)D, как более длительно циркулирующий (3-4 недели) в крови. Оптимальным уровнем 25(OH)D признан 75-150 нмоль/л, недостаточностью считается 50-75 нмоль/л, дефицитом – менее 50 нмоль/л [19].

Многообразные биологические эффекты он оказывает при взаимодействии со специфическими рецепторами, открытыми De Luca Nestor (1998), которые расположены более чем в 40 тканях-мишенях (остеобласты, мышечные клетки, кардиомиоциты, Я-клетки поджелудочной железы, эндотелий, клетки нервной системы, кишечника, иммунные клетки и др.) [3, 10, 17]. Витамин D оказывает воздействие на биологические реакции организма через геномный механизм (синтез Са-связывающего белка, остеокальцина, и др.) и быстрые реакции внегеномного генеза (синтез вторичных мессенджеров: цАМФ, инозитолтрифосфата, арахидоновой кислоты).

Каждая ткань контролирует активность процессов самостоятельно, но зависит от адекватного уровня циркулирующего 25(OH)D [3, 10, 37].

Данные ряда исследований указывают на повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при дефиците/недостаточности витамина D. Так, Dr. Peter Bronnum-Jacobsen и соавторы на более 10000 пациентов обнаружили, что низкий уровень витамина D по сравнению с оптимальным повышает риск ишемической болезни сердца (ИБС) на 40%, риск развития инфаркта миокарда на 64%, риск ранней смерти на 57%, и не менее 81% повышенного риска смерти от сердечных заболеваний.

Аналогичные данные получены после обследования 27686 человек [12], где было обнаружено, что люди с дефицитом витамина D имели на 77% больший риск ранней смерти, на 78% больший риск вероятности развития инсульта и на 45% более склонны к развитию ИБС, чем исследуемые с нормальным уровнем 25(OH)D. Также было обнаружено, что участники с дефицитом витамина D в два раза чаще страдают ХСН.

Статус витамина D у пациентов с ХСН. Имеющиеся данные показывают, что у большинства пациентов с ХСН уровни 25(OH)D находятся в диапазоне недостаточности, что можно объяснить недостаточным получением УФО, поскольку заболевания сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся ХСН, значительно снижают мобильность пациентов [11, 24]. Неспособные передвигаться пациенты имеют высокий риск развития выраженного дефицита витамина D, который, как известно, может привести к остеопорозу [22].

Ряд исследований, в которых оценивали уровень 25(OH)D у пациентов с ХСН, отображены в таблице 1.

Таблица 1 - Исследования уровня 25(OH)D у пациентов с ХСН

Автор	Кол-во пациентов	Возраст пациентов	Уровень 25(OH)D (нмоль/л)	Сезон забора	Географическая широта
Christ et al., 1996	39 мужчин	21-65	47,2 ± 32,2	В течение года	47°C
Shane et al., 1997	101 взрослый	25-70	52,5 ± 25,0	В течение года	41°C
Garcia Delgado et al., 2000	44 мужчины	32-65	70,75 ± 20,0	В течение года	41°C
Garcia Delgado et al., 2000	7 женщины	21-62	44,0 ± 19,7	В течение года	41°C
Zittermann et al., 2003	20 взрослых	<50	24,0 ± 14,5	Ноябрь - Март	52°C
Zittermann et al., 2003	34 взрослых	>50	27,6 ± 16,5	Ноябрь - Март	52°C
Schleithoff et al., 2006	123 взрослых	35-73	43,8 ± 27,5	В основном Май - Октябрь	52°C

Примечание: заимствовано из [12]. Для конвертации уровня 25(OH)D в нг/мл следует разделить показатель нмоль/л на 2,5

Как видно из таблицы 1, за одним исключением, во всех группах пациентов с ХСН концентрация 25(OH)D в плазме оказалась около или ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл), находясь, таким образом, в диапазоне дефицита или недостаточности, с учётом сезонности и географической широты. В одном из приведенных исследований сравнили результаты пациентов с ХСН с контрольной группой здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту [20], у пациентов с ХСН уровень 25(OH)D был на 34% ниже, чем в контрольной группе.

Известно, что концентрация 25(OH)D в плазме уменьшается с возрастом [22]. Однако было неожиданно обнаружено, что у лиц с ХСН моложе 50 лет уровень 25(OH)D в плазме крови был ниже, чем у лиц из группы контроля старше 50 лет [20], что ещё раз подтверждает взаимосвязь заболевания с уровнем 25(OH)D.

В некоторых исследованиях измеряли сывороточные концентрации 1,25(OH)₂D, диапазон которого составляет 37-137 нмоль/л [20, 25, 29, 36]. От 19% до 26% пациентов с ХСН имели недостаточность 1,25(OH)₂D [25, 36]. Также было выявлено, что средний уровень 1,25(OH)₂D пациентов с ХСН был на 22% ниже, чем в контрольной группе [20]. Низкие концентрации (63,3 нмоль/л) наблюдались у молодых пациентов с ХСН. Сокращение уровня 1,25(OH)₂D в плазме крови может быть следствием низкого уровня циркулирующего 25(OH)D [35, 38].

Механизмы влияния витамина D на сердечно-сосудистую систему. Данные литературы отражают исследование, раскрывающее механизмы влияния витамина D на сердечно-сосудистую систему через взаимодействие с иммунной системой, влияние на миокард и эндотелий, на кальциевый обмен и на ренин-ангиотензиновую систему.

Взаимодействие витамина D с иммунной системой было установлено после открытия рецепторов к 1,25(OH)₂D во многих клетках иммунной системы (на активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, на незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках), а также после выявления способности мононуклеарных фагоцитов к продукции 1,25(OH)₂D [3, 8, 34]. Его влияние опосредуется через подавление воспалительной реакции, которая, по многочисленным данным, способна приводить к прогрессированию атеросклероза и ХСН [2, 8].

Согласно новым концепциям прогрессирования ХСН, активация и системное воспаление являются маркерами неблагоприятного прогноза и высокого кардиоваскулярного риска. Увеличение синтеза провоспалительных цитокинов определяет развитие дисфункции левого желудочка. Содержание цитокинов в плазме крови пациентов с ХСН независимо от ее этиологии значительно превышает нормальные значения. Витамин D способен предотвращать чрезмерное воспаление, блокируя взаимодействие иммунных клеток посредством цитокинов [4, 13]. Исследования *in vitro* доказывают, что витамин D подавляет действие провоспалительных цитокинов [43] и увеличивает концентрацию противовоспалительных цитокинов [43, 14]. Ниже суммированы иммуномодулирующие эффекты витамина D [1]:

1) подавляет экспрессию рецепторов к трансферрину на макрофагах;

2) подавляет образование CD23-клеток;

3) подавляет активность и пролиферацию Т-хелперов в зависимости от концентрации ИЛ-1: при низкой концентрации ИЛ-1 стимулирует пролиферацию Т-хелперов почти в 50 раз; в оптимальных (физиологических) концентрациях подавляет индукцию и пролиферацию; при повышенной концентрации ИЛ-1 повышает индукцию,

но блокируют пролиферацию Т-хелперов;

4) гамма-интерферон дозозависимо усиливает образование 1,25(OH)₂D альвеолярными макрофагами, что оптимизирует антигенпрезентирующую функцию;

5) повышенные дозы витамина D оказывают подавляющее действие на процессы гуморального и клеточного иммунных ответов;

6) под действием 1,25(OH)₂D происходит окончательная дифференцировка промиелоцитов HL-60 в макрофаги, поэтому витамин D3 нашел применение в качестве дифференцирующего агента в схемах лечения недифференцированных лейкозов и карцином;

7) 1,25(OH)₂D индуцирует синтез Ca-связывающих белков: кольбиндина кишечного эпителия, S100 нейронов, парвальбулина, тропонина мышечной ткани и кальциемединов в многочисленных тканях (в том числе в лимфоидной);

8) активные метаболиты витамина D подавляют экспрессию рецепторов на макрофагах, участвующих в захвате липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Влияние витамина D на миокард и эндотелий. Известно, что рецепторы витамина D также представлены в кардиомиоцитах, гладкомышечной ткани и эндотелии. В кардиомиоцитах существуют кальцитриол-зависимые Ca-связывающие белки, благодаря которым происходит кальцитриол-опосредованная быстрая активация потенциал-зависимых кальциевых каналов [16, 39], что указывает на ключевую роль кальцитриола в регуляции сократительной функции миокарда.

По современным представлениям, дополнительным фактором, вносящим вклад в развитие дисфункции эндотелия сосудов, служит дефицит витамина D, рецепторы к которому присутствуют на гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов. У спонтанно гипертензивных крыс 1,25(OH)₂D снижал эндотелийзависимую констрикцию в аорте через снижение концентрации цитоплазматического кальция в эндотелиальных клетках. Кроме того, 1,25(OH)₂D показал протективный эффект на эндотелиальные клетки путем защиты их от воздействия продуктов деградации мочевины и активации eNO-синтазы, что способствовало повышению продукции NO, а также оказывало противовоспалительное действие. Некоторые исследования показали улучшение функции эндотелия после дополнительного приема и повышения уровня витамина D в сыворотке крови [28].

Концентрация 25(OH)D и 1,25(OH)₂D в плазме крови обратно пропорционально коррелирует с уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) как у здоровых людей, так и у пациентов с ХСН [31, 44]. В настоящее время известно, что избыток ПТГ поднимает артериальное давление, приводит к гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициальному фиброзу сердца [29]. В исследовании Sambrook и соавт. [31] показано, что вторичный гиперпаратиреоз тесно связан с повышением смертности у ослабленных пожилых людей. Выявленные изменения оси витамин D – ПТГ у пожилых лиц с ИБС характеризовали высокую частоту дефицита витамина D (86%) и случаи гиперпаратиреоза (29%) [9], который, по данным других авторов, с частотой 15,8% встречается у пожилых лиц с кальцинозом клапана аорты и у 30% лиц с застойной сердечной недостаточностью. Известно, что ПТГ подавляет активность печеночного липид-регулирующего фермента, который играет важную роль в метаболизме промежуточных ЛПНП и ЛПВП, тем самым способствуя прогрессированию атеросклероза.

Влияние витамина D на обмен кальция. Составляя эндокринную ось с ПТГ, витамин D осуществляет взаи-

мосвязь между процессами резорбции/формирования костной ткани и кальциевым гомеостазом. Показано, что потеря кальция костями в пожилом возрасте сопровождается эктопической кальцификацией других тканей, особенно артерий и почек. Атеросклеротическое поражение сосудов нередко осложняется кальцификацией атеросклеротической бляшки. Наличие сосудистой кальцификации является предиктором пятилетней выживаемости [26]. В исследовании, проведенном на 173 пациентах, показано, что при выраженной кальцификации артерий отмечается снижение уровня витамина D в сыворотке крови [41].

Ряд исследований [23, 32] демонстрируют снижение уровня внеклеточного кальция и повышение его внутри гладкомышечных клеток резистентных сосудов при АГ. Именно на этот механизм направлен эффект блокаторов кальциевых каналов. В исследовании С.К. Чуриной и соавторов установлена взаимосвязь между низким содержанием кальция в сыворотке крови и парадоксальным увеличением аккумулирующей способности тканей, особенно сосудистой стенки, к данному катиону. В условиях кальциевого дефицита развивается и повреждение эндотелия, проявляющееся нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, повышением сосудистого тонуса.

Интересно, что в двух человеческих популяциях при наличии высокого и умеренного риска развития ИБС, сывороточные уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ были обратно пропорциональны степени кальцификации сосудов [41].

Генетические исследования. Рецепторы витамина D кодируются геном рецептора витамина D (VDR), для которого характерен генетический полиморфизм, т.е. существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции. Наиболее значимыми полиморфизмами гена VDR являются Bsm I, Fok I и Taq I, которые ассоциированы с низким уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови, влияя на развитие ряда патологий, в том числе инфаркта миокарда.

В результате исследования Gregory P. Levin и соавт. были выявлены однонуклеотидные замены в гене VDR, значительно влияющие на связь низкой концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови с уровнем переломов шейки бедра, инфарктов миокарда, онкологических заболеваний и смертности в течение длительного периода [18].

Исследование в российской популяции доказало, что у лиц с FF- и Ff-генотипами полиморфного маркера Fok I гена VDR, в более раннем возрасте по сравнению с пациентами, имеющими ff-генотип, начинается артериальная гипертензия. Для пациентов с данными генотипами было характерно повышение систолического артериального давления (САД) в дневное время, регистрировались более высокие показатели среднесуточного САД. Было выявлено, что среди пациентов с FF- и Ff-генотипами полиморфного маркера Fok I гена VDR имеется более высокий процент лиц с дефицитом и недостаточностью витамина D по сравнению с пациентами, имеющими ff-генотип.

Терапия недостаточности витамина D. В настоящее время считается, что ежедневный пероральный приём адекватных доз витамина D является единственным эффективным методом улучшения статуса витамина D у пациентов с ХСН.

Анализ более 15 исследований по применению препаратов эргокальциферола и холекальциферола у паци-

ентов с недостаточностью $25(\text{OH})\text{D}$ выявил, что назначение высоких доз витамина D3 (10000 МЕ) приводит к более быстрому и выраженному повышению $25(\text{OH})\text{D}$ на 137,2 нмоль/л от базового значения за 3-4 месяца, в то время как при назначении малых доз (400 МЕ) заметный эффект отмечался по прошествии года наблюдений при подъёме на 17,0-27,8 нмоль/л. Также выяснилось, что приём витамина D3 на 87% эффективней повышает и поддерживает концентрацию $25(\text{OH})\text{D}$ в плазме крови, а также способствует его депонированию в тканях в 2-3 раза больше, чем эквивалентные дозы витамина D2.

В исследовании на 123 пациентах с ХСН [42] в течение девяти месяцев группа D (+) получала 2000 МЕ витамина D3 и 500 мг Ca, группа D (-) получала плацебо и 500 мг Ca. В итоге концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ у пациентов D (+) группы увеличилась на 26,8 нг/мл, а в D (-) группе лишь на 3,6 нг/мл. Уровень ПТГ был значительно ниже, а уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 значительно выше в D (+) группе. Уровень ФНО в группе D (-) увеличился, а в D (+) группе остался на прежних значениях.

В другом исследовании [12] пожилым женщинам ежедневно назначали по 800 МЕ витамина D3 в комбинации с препаратом кальция. Группе контроля проводили монотерапию кальцием. Начальные $25(\text{OH})\text{D}$ уровни в обеих группах исследования были 24,6 нмоль/л (10,8 нг/мл) и 25,7 нмоль/л (11,3 нг/мл), соответственно. По сравнению с группой контроля в группе исследуемых произошло увеличение концентрации в плазме крови $25(\text{OH})\text{D}$ на 20 нмоль/л (8 нг/мл, $p < 0,01$), снижение ПТГ плазмы на 17% ($P < 0,05$), снижение систолического АД на 9,3% ($P < 0,025$) и снижение ЧСС на 5,4% ($P < 0,025$).

В исследовании мужчин с гипертрофией левого желудочка ПТГ был равен $44,1 \pm 26,2$ нг/мл по сравнению с уровнем ПТГ $29,4 \pm 13,9$ нг/мл у мужчин без гипертрофии левого желудочка [30]. У испытуемых с уровнем ПТГ в плазме > 62 нг/мл темп развития ИБС был выше, чем у пациентов с нормальным или низким уровнем ПТГ плазмы крови. Следует отметить, что низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в плазме был наиболее частой причиной вторичного гиперпаратиреоза в случайной выборке взрослых [21].

При терминальной стадии почечной недостаточности с вторичным гиперпаратиреозом было продемонстрировано, что 15-недельное внутривенное лечение кальцитриолом привело к заметному уменьшению гипертрофии левого желудочка у исследуемых [27].

Клиническое исследование влияния витамина D у 80 детей с ХСН обнаружило его положительное воздействие на миокард и насосную функцию сердца [33].

В ряде случаев лечение кальцитриолом приводит к снижению активности ренина плазмы, уменьшению уровня ангиотензина II, снижению артериального давления и уменьшению гипертрофии миокарда [22, 27].

Заключение. В настоящее время мало изучено влияние терапии витамином D на такие показатели пациентов с ХСН, как фракция сердечного выброса, мышечная сила, шестиминутный тест ходьбы, концентрация противовоспалительных цитокинов и мозгового натрийуретического пептида, общеклиническое состояние и качество жизни. Таким образом, необходимы ещё исследования для выяснения роли дефицита витамина D в развитии и прогрессировании ХСН, а также для определения места и доз витамина D в терапии данного заболевания.

Литература

1. Громова, О.А. Витамин D (Эргокальциферол, Холекальциферол) / Громова, О.А. // Практика педиатра. – 2007. - №5. – С. 24-28.

Literature

1. Gromova, O.A. Vitamin D (Jergokal'ciferol, Holekal'ciferol) / Gromova, O.A. // Praktika pediatria. – 2007. - №5. – S. 24-28.

2. Калуев, А.В. Механизмы нейропротекторного действия витамина D3 / Калуев А.В., Еремин К.О., Туохима П. // Биохимия. – 2004. - №69 (7) – С. 907–911.
3. Коровина, Н.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей / Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. // Педиатрия. – 2008. - №87 (4). – С. 124–130.
4. Лус Тавера-Мендоса. Солнечный витамин / Лус Тавера-Мендоса, Джон Уайт // В мире науки. – 2008. - №2. - С17–23.
5. Мохорт, Т.В. Кости, кальций и витамин D (точка зрения эндокринолога) / Мохорт, Т.В. // Медицинская панорама. - 2009. - №3 – С. 79-85.
6. Почкайло, А.С. Минеральная плотность костной ткани и обеспеченность витамином D здоровых белорусских детей / Почкайло А.С., Самоховец О.Ю. // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2012. - №3(7). – С. 101-102.
7. Руденко, Э.В. Определение статуса витамина D у женщин постменопаузального возраста, проживающих в различных регионах Республики Беларусь / Руденко Э.В., Романов Г.Н., Самоховец О.Ю., Сердюченко Н.С., Руденко Е.В. // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2012. - №3(7). – С.105-107.
8. Смирнова, Г.Е. Роль витамина D в развитии детского организма и коррекция его дефицита. Consilium medicum. / Смирнова Г.Е., Витебская А.В., Шмаков Н.А. // Приложение Педиатрия. – 2010. - №34. – С. 7–12.
9. Снежицкий, В.А. Взаимосвязь показателей обмена кальция и липидов при ишемической болезни сердца / Снежицкий В.А., Янковская Л.В. // Клиническая геронтология. – 2012. - №3-4. - С. 33-38.
10. Шварц, Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция / Шварц, Г.Я. // РМЖ. – 2009. - №17 (7). – С. 477–486.
11. Albanese, MC. Use of medical resources and quality of life of patients with chronic heart failure: A prospective survey in a large Italian community hospital / Albanese MC et al. // Eur J Heart Fail. - 1999. - №1. - P. 411–417.
12. Armin Zittermann. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? / Armin Zittermann, Stefanie S. Schleithoff, Reiner Koerfer. // Heart Fail Rev. - 2006. - №11. – P. 25–33.
13. Arnson, Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations / Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. // Ann. Rheum. – 2007. - №66 (9). – P. 1137–1142.
14. Canning, MO. 1-alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)(2)D(3)) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes / Canning MO, et al. // Eur J Endocrinol. – 2001 - №145 – P. 351–357.
15. Chapuy, M.C. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population / Chapuy M.C. [et al] // Osteoporos Int. - 1997. - №7. – P. 439-443.
16. De Boland, AR. Non-genomic signal transduction pathway of vitamin D in muscle / De Boland AR, Boland RL. // Cell Signal. - 1994. - №6. - P. 717–724.
17. Donald W. Miller. Vitamin D in a New Light / Donald W. Miller. // LewRockwell.com - 2007. - <http://lewrockwell.com/miller/miller25html>.
18. Gregory P. Levin. Genetic Variants and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Concentrations With Major Clinical Outcomes Vitamin D Concentrations and Clinical Outcomes / Gregory P. Levin et al. // JAMA: The Journal of the American Medical Association. - 2012. - №308 (18). – P. 1898.
19. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F Holick. // N Engl. J. Med. - 2007. - №357. – P. 266-281.
20. Kannel, WB. Incidence and epidemiology of heart failure / Kannel WB. // Heart Fail Rev. - 2000. – №5. – P. 167–173.
21. Karlsson, SL. Prevalence of secondary hyperparathyroidism (SHPT) and causal factors in adult population in Reykjavik area / Karlsson SL et al. // Laeknabladid. – 2005. - №91(2). – P. 161–169.
22. Kimura, Y. Effectiveness of 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in a
2. Kaluev, A.V. Mehanizmy nejroprotektornogo dejstvija vitamina D3 / Kaluev A.V., Eremin K.O., Tuohima P. // Biohimija. – 2004. - №69 (7) – С. 907–911.
3. Korovina, N.A. Sovremennye predstavlenija o fiziologicheskoj roli vitamina D u zdorovyh i bol'nyh detej / Korovina N.A., Zaharova I.N., Dmitrieva Ju.A. // Pediatrija. – 2008. - №87 (4). – С. 124–130.
4. Lus Tavera-Mendosa. Solnechnyj vitamin / Lus Tavera-Mendosa, Dzhon Uajt // V mire nauki. – 2008. - №2. - S17–23.
5. Mohort, T.V. Kosti, kal'cij i vitamin D (tochka zrenija jendokrinologa) / Mohort, T.V. // Medicinskaja panorama. - 2009. - №3 – S. 79-85.
6. Pochkajlo, A.S. Mineral'naja plotnost' kostnoj tkani i obespechennost' vitaminom D zdorovyh belorusskikh detej / Pochkajlo A.S., Samohovec O.Ju. // Bol'. Sustavy. Pozvonochnik. - 2012. - №3(7). – S. 101-102.
7. Rudenko, Je.V. Opredelenie statusa vitamina D u zhenshhin postmenopauzal'nogo vozrasta, prozhivajushhix v razlichnyh regionah Respubliki Belarus' / Rudenko Je.V., Romanov G.N., Samohovec O.Ju., Serdjuchenko N.S., Rudenko E.V. // Bol'. Sustavy. Pozvonochnik. - 2012. - №3(7). – S.105-107.
8. Smirnova, G.E. Rol' vitamina D v razvitii detskogo organizma i korrekcija ego deficita. Sonsilium medicum. / Smirnova G.E., Vitebskaja A.V., Shmakov N.A. // Prilozhenie Pediatrija. – 2010. - №34. – S. 7–12.
9. Snezhickij, V.A. Vzaimosvjaz' pokazatelej obmena kal'cija i lipidov pri ishemicheskoj bolezni serdca / Snezhickij V.A., Jankovskaja L.V. // Klinicheskaja gerontologija. – 2012. - №3-4. - S. 33-38.
10. Shvarc, G.Ja. Deficit vitamina D i ego farmakologicheskaja korrekcija / Shvarc, G.Ja. // RMZh. – 2009. - №17 (7). – S. 477–486.
11. Albanese, MC. Use of medical resources and quality of life of patients with chronic heart failure: A prospective survey in a large Italian community hospital / Albanese MC et al. // Eur J Heart Fail. - 1999. - №1. - P. 411–417.
12. Armin Zittermann. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? / Armin Zittermann, Stefanie S. Schleithoff, Reiner Koerfer. // Heart Fail Rev. - 2006. - №11. – P. 25–33.
13. Arnson, Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations / Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. // Ann. Rheum. – 2007. - №66 (9). – P. 1137–1142.
14. Canning, MO. 1-alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)(2)D(3)) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes / Canning MO, et al. // Eur J Endocrinol. – 2001 - №145 – P. 351–357.
15. Chapuy, M.C. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population / Chapuy M.C. [et al] // Osteoporos Int. - 1997. - №7. – P. 439-443.
16. De Boland, AR. Non-genomic signal transduction pathway of vitamin D in muscle / De Boland AR, Boland RL. // Cell Signal. - 1994. - №6. - P. 717–724.
17. Donald W. Miller. Vitamin D in a New Light / Donald W. Miller. // LewRockwell.com - 2007. - <http://lewrockwell.com/miller/miller25html>.
18. Gregory P. Levin. Genetic Variants and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Concentrations With Major Clinical Outcomes Vitamin D Concentrations and Clinical Outcomes / Gregory P. Levin et al. // JAMA: The Journal of the American Medical Association. - 2012. - №308 (18). – P. 1898.
19. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F Holick. // N Engl. J. Med. - 2007. - №357. – P. 266-281.
20. Kannel, WB. Incidence and epidemiology of heart failure / Kannel WB. // Heart Fail Rev. - 2000. – №5. – P. 167–173.
21. Karlsson, SL. Prevalence of secondary hyperparathyroidism (SHPT) and causal factors in adult population in Reykjavik area / Karlsson SL et al. // Laeknabladid. – 2005. - №91(2). – P. 161–169.
22. Kimura, Y. Effectiveness of 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in a

pseudohypoparathyroidism patient with high renin activity / Kimura Y et al. // Intern Med. - 1999. - №38. - P. 31–35.

23. Krause, R. Ultra-violet B and blood pressure / R. Krause et al. // Lancet. - 1998. - №352. - P. 709-710.

24. Kriegsman, DM. Do disease characteristics add to the explanation of mobility limitations in patients with different chronic diseases? A study in The Netherlands / Kriegsman DM et al. // J. Epidemiol Community Health. - 1997. - №51. - P. 676–685.

25. Li, YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system / Li YC. // J. Cell Biochem. - 2003. - №88. - P. 327–331.

26. Margolis, JR. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases / Margolis JR et al. // Radiology. - 1980. - №137. - P. 609–616.

27. Park, CW. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism / Park CW et al. // Am J. Kidney Dis. - 1999. - №33. - P. 73–81.

28. Reis, J.P. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population / Reis JP et al. // Atherosclerosis. - 2009. - № 207(2). - P. 585-590.

29. Rostand, SG. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure / Rostand SG, Druke TB. // Kidney Int. - 1999. - №56. - P. 383–392.

30. Saleh, FN. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy / Saleh FN et al. // Eur Heart J. - 2003. - №24. - P. 2054-2060.

31. Sambrook, PN. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study / Sambrook PN et al. // J Clin Endocrinol Metab. - 2004. - №89. - P. 5477–5481.

32. Scragg, R. Plasma 25-hydroxyvitamin D3 and its relation to physical therapy and other heart disease risk factors in the general population / Scragg R. // Epidemiol. - 1992. - №2. - P. 697-703.

33. Shedeed, SA. Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure / Shedeed SA. // Pediatr cardiol. - 2012. - №33(5). - P. 713-719.

34. Shin, JS. Vitamin D effects on pregnancy and placenta / Shin JS et al. // Placenta. - 2010. - №31 - P. 1027–1034.

35. Shoji, T. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population / Shoji T et al. // Nephrol Dial Transplant. - 2004. - №19. - P. 179–184.

36. Silverberg, D. The association between congestive heart failure and chronic renal disease / Silverberg D et al. // Curr Opin Nephrol Hypertens. - 2004. - №13. - P. 163–170.

37. Singh, J. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25- hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status / Singh J et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. - №91. - P. 3055–3061.

38. Teng, M. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: A historical cohort study / Teng M et al. // J Am Soc Nephrol. - 2005. - №16. - P. 1115–1125.

39. Thomasset, M. Rat calcium-binding proteins: distribution, development, and vitamin dependence / Thomasset M, Parkes CO, Cuisinier-Gleizes P. // Am J. Physiol. - 1982. - №243, - P. 483–488.

40. Trang, H. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2 / Trang H et al. // Am J Clin Nutr. - 1998. - №68. - P. 854–858.

41. Watson, KE. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification / Watson KE, Abrolat ML et al. // Circulation. - 1997. - №96. - P. 1755–1760.

42. Witham, MD. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial / Witham MD et al. // Circ. Heart Fail. - 2010. - №3(2). - P. 195-201.

43. Zhu, Y. Calcium and 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease / Zhu Y et al. // Eur J Immunol. - 2005. - №35. - P. 217–224.

44. Zittermann, A. Low vitamin D status: a contributing factor

pseudohypoparathyroidism patient with high renin activity / Kimura Y et al. // Intern Med. - 1999. - №38. - P. 31–35.

23. Krause, R. Ultra-violet B and blood pressure / R. Krause et al. // Lancet. - 1998. - №352. - P. 709-710.

24. Kriegsman, DM. Do disease characteristics add to the explanation of mobility limitations in patients with different chronic diseases? A study in The Netherlands / Kriegsman DM et al. // J. Epidemiol Community Health. - 1997. - №51. - P. 676–685.

25. Li, YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system / Li YC. // J. Cell Biochem. - 2003. - №88. - P. 327–331.

26. Margolis, JR. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases / Margolis JR et al. // Radiology. - 1980. - №137. - P. 609–616.

27. Park, CW. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism / Park CW et al. // Am J. Kidney Dis. - 1999. - №33. - P. 73–81.

28. Reis, J.P. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population / Reis JP et al. // Atherosclerosis. - 2009. - № 207(2). - P. 585-590.

29. Rostand, SG. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure / Rostand SG, Druke TB. // Kidney Int. - 1999. - №56. - P. 383–392.

30. Saleh, FN. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy / Saleh FN et al. // Eur Heart J. - 2003. - №24. - P. 2054-2060.

31. Sambrook, PN. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study / Sambrook PN et al. // J Clin Endocrinol Metab. - 2004. - №89. - P. 5477–5481.

32. Scragg, R. Plasma 25-hydroxyvitamin D3 and its relation to physical therapy and other heart disease risk factors in the general population / Scragg R. // Epidemiol. - 1992. - №2. - P. 697-703.

33. Shedeed, SA. Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure / Shedeed SA. // Pediatr cardiol. - 2012. - №33(5). - P. 713-719.

34. Shin, JS. Vitamin D effects on pregnancy and placenta / Shin JS et al. // Placenta. - 2010. - №31 - P. 1027–1034.

35. Shoji, T. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population / Shoji T et al. // Nephrol Dial Transplant. - 2004. - №19. - P. 179–184.

36. Silverberg, D. The association between congestive heart failure and chronic renal disease / Silverberg D et al. // Curr Opin Nephrol Hypertens. - 2004. - №13. - P. 163–170.

37. Singh, J. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25- hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status / Singh J et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2006. - №91. - P. 3055–3061.

38. Teng, M. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: A historical cohort study / Teng M et al. // J Am Soc Nephrol. - 2005. - №16. - P. 1115–1125.

39. Thomasset, M. Rat calcium-binding proteins: distribution, development, and vitamin dependence / Thomasset M, Parkes CO, Cuisinier-Gleizes P. // Am J. Physiol. - 1982. - №243, - P. 483–488.

40. Trang, H. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2 / Trang H et al. // Am J Clin Nutr. - 1998. - №68. - P. 854–858.

41. Watson, KE. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification / Watson KE, Abrolat ML et al. // Circulation. - 1997. - №96. - P. 1755–1760.

42. Witham, MD. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial / Witham MD et al. // Circ. Heart Fail. - 2010. - №3(2). - P. 195-201.

43. Zhu, Y. Calcium and 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease / Zhu Y et al. // Eur J Immunol. - 2005. - №35. - P. 217–224.

44. Zittermann, A. Low vitamin D status: a contributing factor

in the pathogenesis of congestive heart failure? / Zittermann A et al.
// J. Am Coll Cardiol. - 2003. - №41. - P. 105-112.

in the pathogenesis of congestive heart failure? / Zittermann A et al.
// J. Am Coll Cardiol. - 2003. - №41. - P. 105-112.

THE ROLE OF VITAMIN D IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC HEART FAILURE (LITERATURE REVIEW)

Morgol A.S., Yankovskaya L.V.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

The article presents the literature data on the metabolism of vitamin D, its interaction with the cardiovascular system and its effect on the development and course of chronic heart failure. It was found that the effect of vitamin D therapy on cardiac ejection fraction, functional tests, biochemical markers and indicators of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure is currently insufficiently studied.

Key words: *Vitamin D, chronic heart failure, cytokines, cardiac ejection fraction.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: AndrewMorgol@tut.by

Поступила 28.10.2013