

*В. Ф. Орловський, М. А. Гордіна*

*Сумський державний університет, медичний інститут, м. Суми*

## ВПЛИВ КОРЕКЦІЇ ГІПОВІТАМІНОЗУ D НА ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

**Мета дослідження:** Дослідити взаємозв'язок гіповітамінозу D у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з метаболічним синдромом (МС) із ступенем інсулінорезистентності (ІР) та маркерами запалення та оцінити ефективність корекції препаратом вітаміну D3.

**Матеріал і методи.** У дослідження включено 135 хворих на ІХС стабільну стенокардію напруги II–III функціонального класу (ФК) (середній вік  $64,7 \pm 0,97$  років). Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від наявності МС – з ізолюваним перебігом ІХС (I група, 70 хворих) та ІХС в поєднанні з МС (II група, 65 хворих). Хворі обох груп отримували базисну терапію, яка включала в себе: антикоагулянти, статини,  $\beta$ -блокатори, інгібітори АПФ та антиангінальні засоби. Обстежені пацієнти були розподілені на підгрупи: 30 хворих на ізолювану ІХС (I D(+)) та 33 пацієнти із ІХС та МС (II D(+)), які отримували у доповнення до базисної терапії холекальциферол 2000 МО на добу впродовж 6 місяців перорально. Дослідження параметрів, що вивчались відбувалось при надходженні хворих в стаціонар, через 3 та 6 місяців від початку лікування.

**Результати.** Дефіцит та недостатність вітаміну D мали 91,9% хворих на ІХС, з них 100% пацієнтів з ІХС та МС. Рівень вітаміну D у коморбідних пацієнтів був достовірно нижчим порівняно з пацієнтами з ізолюваним перебігом ІХС ( $43,8 \pm 1,82$  проти  $60,1 \pm 2,17$  відповідно) нмоль/л ( $p < 0,001$ ).

У коморбідних хворих виявлено більш тісний зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією 25(OH)D та компонентами МС – ІМТ, КЦЖ, концентрацією глюкози натще, рівнями ТГ та базального інсуліну, індексом ІР НОМА-ІR, рівнем САТ та достовірний тісний прямий кореляційний зв'язок з показником ЛПВЩ, порівняно з пацієнтами з ізолюваним перебігом ІХС

**Висновки.** Корекція гіповітамінозу D холекальциферолом впродовж 6 місяців на фоні базисної терапії ІХС сприяло вірогідному зменшенню показників інсулінорезистентності за індексами НОМА-ІR та QUСKІ, вмісту СРБ та цитокінів – фактору некрозу пухлин- $\alpha$  і ІЛ-6, а також зареєстровано достовірне збільшення показників толерантності до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходи та велергометрії, порівняно з хворими, у яких гіповітаміноз D не корегувався ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** холекальциферол, ФНО- $\alpha$ , ІЛ-6, СРБ, НОМА-ІR, QUСKІ, 25(OH)D.

Дослідження останніх десятиріч довели наявність «некальцевмічних» ефектів VD та пов'язують розвиток чисельних захворювань з гіповітамінозом D, зокрема серцево-судинну патологію, метаболічний синдром (МС) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу [15]. Масштабні проспективні дослідження встановили наявність негативного зворотного зв'язку між концентрацією VD у плазмі крові та ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, кардіоваскулярною смертністю [5, 8], ЦД 2 типу [10] та МС [13].

Основні патогенетичні механізми впливу гормону VD – кальцитріолу на фізіологію серцево-судинної системи включають: інгібування проліферації гладеньких м'язів судин, пригнічення кальцифікації судин, зниження виробництва прозапальних цитокінів та збільшення протизапальних, пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи завдяки зниженню експресії гену реніну, підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну за рахунок нормалізації кальцієвого обміну в

мембранах клітин, а також збільшення експресії рецепторів до інсуліну та регуляцію секреції інсуліну клітинами підшлункової залози шляхом активації транскрипції гену рецептора інсуліну [12].

Також VD має протизапальні властивості та потенційно може регулювати продукцію прозапальних цитокінів. VD зменшує продукцію прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ІЛ-12, фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та збільшує синтез протизапального ІЛ-10, за рахунок зменшення активності ядерного фактору NF- $\kappa$ B [9]. У звітах крупномасштабних епідеміологічних досліджень показаний зворотній зв'язок між вмістом 25(OH)D плазми крові з одного боку та концентрацією С-реактивного білку (СРБ), ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  з другого [1, 2, 5, 9, 14].

Експериментальні дослідження показують позитивний вплив корекції гіповітамінозу D на зниження ІР та показників субклінічного запалення [1, 3, 14].

**Мета дослідження:** Дослідити взаємозв'язок

гіповітамінозу D у хворих на ІХС у поєднанні з МС із ступенем ІР та маркерами запалення та оцінити ефективність корекції препаратом вітаміну D3.

### Матеріали та методи

У дослідження включено 135 хворих на ІХС стабільну стенокардію напруги II–III ФК (середній вік  $64,7 \pm 0,97$  років), серед них 54 жінки (40%). Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від наявності МС – з ізольованим перебігом ІХС (I група, 70 хворих) та ІХС в поєднанні з МС (II група, 65 хворих). Хворі обох груп отримували базисну терапію, яка включала в себе: антикоагулянти, статини,  $\beta$ -блокатори, інгібітори АПФ та антиангінальні засоби. Обстежені пацієнти були розподілені на підгрупи: 30 хворих на ізольовану ІХС (I D(+)) та 33 пацієнти із ІХС та МС (II D(+)), які отримували у доповнення до базисної терапії холекальциферол 2000 МО на добу впродовж 6 місяців перорально. Розподіл на підгрупи відбувався методом стратифікованої рандомізації. Дослідження параметрів, що вивчались відбувалось при надходженні хворих в стаціонар, через 3 та 6 місяців від початку лікування. Групу порівняння склали 24 практично здорові особи.

Діагноз ІХС встановлювали відповідно до рекомендацій ВОЗ та Європейського товариства кардіологів (2003). МС діагностовано за критеріями Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF, 2005). У дослідження не включали пацієнтів, які на протязі останніх 6 місяців приймали препарати вітаміну D2, D3 та мультивітамінні препарати, що містили ці вітаміни, пацієнтів із захворюваннями органів шлунково-кишкового тракту з синдромом мальабсорбції жирів, гострими та хронічними захворювання печінки інфекційного, токсичного та аутоімунного генезу, хронічною нирковою недостатністю, нефротичним синдромом, сечокам'яною хворобою та первинним гіперпаратиреозом. Також із дослідження були виключені пацієнти з ЦД 1 типу та ЦД 2 типу, що приймали цукрознижувальні препарати. У всіх пацієнтів була отримана згода на збір та обробку персональних даних у науковому дослідженні.

Вміст VD у плазмі крові визначали за концентрацією 25(OH)D, за допомогою наборів реагентів 25-OH Vitamin D Immunodiagnosics Systems Limited (UK) методом імуоферментного аналізу згідно методики виробника. Залежно від концентрації 25(OH)D розрізняли наступні стани: оптимальний –  $\geq 90$ –100 нмоль/л, нормальний – 75–90 нмоль/л, недостатність – 50–75 нмоль/л, дефіцит – нижче 50 нмоль/л [4].

Вміст цитокінів у сироватці крові – ФНП-а, ІЛ-6 та СРБ визначали імуоферментними методами з використанням стандартних наборів

ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» м. Новосибірськ (Росія), базальний інсулін – методом імуоферментного аналізу з використанням наборів реагентів DRG (США).

ІР розраховували за допомогою індексу НОМА-ІР, при показнику вище 2,77 од. констатували наявність ІР [7]. Чутливість до інсуліну розраховували за QUSKI індексом, що має широкий діапазон нормальних значень – від 0,45 до 0,3, причому чим менше значення, тим більш виражена ІР [6].

Отримані результати обробляли статистично з використанням критерію Стьюдента, кореляційного аналізу за Пірсоном, за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel».

### Результати та їх обговорення

За результатами відбіркового періоду, при обстеженні 135 хворих із ІХС ССН II-III ФК установлено, що гіповітаміноз D спостерігався у 91,9% обстежених хворих, нормальний рівень мали 7,4% та оптимальний 0,7%. Серед субнормальних значень превалювала недостатність VD у 51,9%, дефіцит був діагностований у 40% пацієнтів. Тяжка форма дефіциту VD, що діагностується при показнику 25(OH)D нижче за 25 нмоль/л, була виявлена у 4,4% пацієнтів.

Клінічні, антропометричні та біохімічні показники обстежених пацієнтів представлені в таблиці 1.

Встановлено, що пацієнти з поєднаною патологією – ІХС асоційованою з МС, мали достовірно нижчу концентрацію VD, ніж представники групи з ізольованим перебігом ІХС ( $p < 0,001$ ). Середня концентрація 25(OH)D у пацієнтів I групи була на рівні діапазону недостатності ( $60,1 \pm 2,17$ ) нмоль/л, II групи – відповідала межах дефіциту ( $43,8 \pm 1,82$ ) нмоль/л. Дефіцит та недостатність VD спостерігались у 100% коморбідних хворих з МС та у 84,3% пацієнтів із ізольованим перебігом ІХС.

Пацієнти II групи мали достовірно більший індекс маси тіла (ІМТ), коефіцієнт централізації жиру (КЦЖ), вищу концентрацію глюкози та інсуліну натще, вищий індекс ІР НОМА-ІР ( $p < 0,001$ ), нижчий показник індексу QUSKI, вищий рівень загального холестерину, тригліцеридів (ТГ), нижчий рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ніж пацієнти з ізольованим перебігом ІХС та представники групи порівняння. Хворі обох груп не відрізнялись за віком та за показником систолічного артеріального тиску (САТО ( $p > 0,05$ )). Перебіг ІХС асоційованої з МС характеризується ознаками прозапальної активації: рівень сироваткового СРБ у коморбідних хворих був вірогідно вище порівняно з представниками I групи та групи порівняння ( $p < 0,001$ ), концентрація прозапальних цитокінів (ФНП-а та ІЛ-6) у пацієнтів з ІХС та МС були достовір-

Таблиця 1

## Клініко-антропометрична та біохімічна характеристика груп хворих на ІХС

Показник	Група порівняння (n=24)	I група пацієнти з ІХС (n=70)	II група пацієнти з ІХС та МС (n=65)
Вік (роки)	56,6±0,97	64,5±1,38 <sup>#</sup>	64,9±1,38 <sup>#</sup>
25(ОН)D (нмоль/л)	61,2±3,28	60,1±2,17	43,8±1,82 <sup>*#</sup>
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,2±0,54	29,6±0,62	33,6±0,55 <sup>*</sup>
КЦЖ (ОТ/ОС)	0,87±0,014	0,88±0,015	1,01±0,014 <sup>*#</sup>
Глюкоза (ммоль/л)	4,6±0,12	4,6±0,07	5,5±0,12 <sup>*#</sup>
Загальний ХС (ммоль/л)	4,3±0,09	4,7±0,09 <sup>#</sup>	5,3±0,17 <sup>*#</sup>
ТГ (ммоль/л)	1,4±0,05	1,4±0,07	2,4±0,09 <sup>*#</sup>
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,4±0,04	1,3±0,04	0,9±0,02 <sup>*#</sup>
САТ (мм.рт.ст)	122,7±1,99	148,4±2,55 <sup>#</sup>	154,4±2,76 <sup>#</sup>
ДАТ (мм.рт.ст)	78,1±1,44	88,8±1,3 <sup>#</sup>	92,7±1,38 <sup>#</sup>
Інсулін (мкОд/мл)	13,5±0,34	17,9±0,85 <sup>#</sup>	27,8±0,85 <sup>*#</sup>
НОМА-ІR (од.)	2,7±0,06	3,5±0,18 <sup>#</sup>	6,8±0,27 <sup>*#</sup>
QUСKІ (од.)	0,33±0,001	0,32±0,004 <sup>#</sup>	0,29±0,001 <sup>*#</sup>
СРБ, мг/л	2,5±0,22	4,9±0,43 <sup>#</sup>	8,6±0,36 <sup>*#</sup>
ФНП-α, пг/мл	2,1±1,16	5,5±1,13 <sup>#</sup>	9,7±1,53 <sup>*#</sup>
ІЛ-6, пг/мл	1,6±1,14	5,3±1,35 <sup>#</sup>	12,0±2,29 <sup>*#</sup>

Примітки: \* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) між групами хворих;

# – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) з групою порівняння.

но вище порівняно з хворими на ізольовану ІХС та представниками групи порівняння ( $p < 0,05$ ), причому середня концентрація ФНП-α та вміст ІЛ-6 були вищими приблизно в 2 рази порівняно з пацієнтами I групи.

У пацієнтів з ізольованим перебігом ІХС та у поєднанні з МС встановлений достовірний зворотній кореляційний зв'язок між вмістом 25(ОН)D та ІМТ ( $r_1 = -0,73$ ,  $r_2 = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ), КЦЖ ( $r_1 = -0,28$ ,  $r_2 = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ), базальною концентрацією інсуліну ( $r_1 = -0,76$ ,  $r_2 = -0,81$ ,  $p < 0,001$ ), індексом ІR НОМА-ІR ( $r_1 = -0,72$ ,  $r_2 = -0,75$ ;  $p < 0,001$ ) та достовірний прямий кореляційний зв'язок із індексом чутливості до інсуліну QUСKІ ( $r_1 = 0,64$ ,  $r_2 = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ). Пацієнти з асоційованим перебігом ІХС та МС мали більш тісний кореляційний зв'язок показників вуглеводного обміну з рівнем VD.

Пацієнти як II групи, так і хворі на ізольовану ІХС мали тісний кореляційний зв'язок між вмістом СРБ та рівнем VD ( $r_1 = -0,58$ ,  $r_2 = -0,61$  відповідно;  $p_1, 2 < 0,001$ ). Встановлено, що пацієнти II групи з асоційованим перебігом ІХС та МС, мали тісніший зворотній кореляційний зв'язок між рівнями цитокінів та вмістом 25(ОН)D ( $r_2$ (ІЛ-6) =  $-0,62$  проти  $r_1$ (ІЛ-6) =  $-0,38$  та  $r_2$ (ФНП-α) =  $-0,47$  проти  $r_1$ (ФНП-α) =  $-0,33$  відповідно;  $p < 0,001$ ).

Аналіз вмісту 25(ОН)D залежно від ІМТ, який показав, що пацієнти з нормальною масою тіла (НМТ) мали достовірно вищу концентрацію VD на рівні (74,9±3,19) нмоль/л порівняно з хворими з ожирінням та зайвою масою тіла (ЗМТ)

(60,5±1,99) нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Вміст VD, що відповідав рівню дефіциту, а саме (43,1±1,63) нмоль/л, діагностувався у пацієнтів із ожирінням та був достовірно нижчим порівняно з тим, що мали хворі з ЗМТ ( $p < 0,001$ ). Отримані результати підтверджують той факт, що у пацієнтів із ожирінням знижена біодоступності VD, який кумулюється в жировій тканині, а також зменшена швидкість приросту концентрації 25(ОН)D при УФ опроміненні, порівняно з особами з НМТ [11].

Таким чином, нами діагностований дефіцит VD у пацієнтів як з ізольованим перебігом ІХС, так і при її поєднанні з МС. Отже, корекції гіповітамінозу D потребували 59 представників I групи та 65 хворих II групи, які були розподілені на підгрупи – I та II D (+), що отримували додатково до базисної терапії ІХС холекальциферол у дозі 2000 МО на добу перорально та I та II D (-), які отримували лише базисне лікування.

За клінічною характеристикою підгрупи хворих I, II D (+) та D (-) були співставними за віком, антропометричними проказниками, рівнем АТ та показниками толерантності до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходи (6MWT).

Динаміка показників вмісту 25(ОН)D, показників вуглеводного та ліпідного обміну, СРБ, прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ФНО-α) у пацієнтів I, II D (+) та D (-) представлені в таблиці 2.

Через 3 місяці від початку лікування рівень 25(ОН)D збільшився в обох підгрупах пацієнтів,

Таблиця 2

## Динаміка показників вмісту 25(OH)D, вуглеводного та ліпідного обмінів, субклінічного запалення у хворих на ІХС у процесі лікування

Показник	I D(+) (n=30)	I D(-) (n=29)	II D(+) (n=33)	II D(-) (n=32)
25(OH)D, нмоль/ Базовий	57,7±2,89	53,1±2,58	44,7±2,72	42,9±2,45
6 місяців	103,5±3,07**	55,8±2,55	83,9±3,88**	44,2±2,56
Глюкоза (ммоль/л) Базовий	4,5±0,09	4,7±0,12	5,4±0,17	5,6±0,17
6 місяців	4,3±0,07	4,8±0,09	5,0±0,12	5,7±0,09
ТГ (ммоль/л) Базовий	1,46±0,107	1,44±0,115	2,36±0,129	2,32±0,134
6 місяців	1,02±0,231*	1,01±0,135*	1,87±0,224	1,85±0,129*
ЛПВЩ (ммоль/л) Базовий	1,33±0,044	1,34±0,084	1,02±0,024	0,98±0,03
6 місяців	1,51±0,056*	1,61±0,058*	1,14±0,067*	1,1±0,052*
Інсулін (мкОД/мл) Базовий	17,3±1,21	19,9±0,92	27,9±1,13	27,8±1,31
6 місяців	11,5±0,87**	17,7±0,75	18,9±0,87**	24,7±1,31
НОМА-IR (од.) Базовий	3,5±0,27	4,2±0,22	6,7±0,38	6,9±0,39
6 місяців	2,3±0,18*	3,8±0,18	4,2±0,21**	6,2±0,34
QUCKI (од.) Базовий	0,32±0,005	0,31±0,002	0,29±0,002	0,29±0,002
6 місяців	0,34±0,005*	0,32±0,002	0,31±0,002**	0,29±0,002
СРБ, мг/л Базовий	5,2±0,72	5,3±0,59	8,2±0,78	8,9±0,62
6 місяців	2,6±0,25*	3,7±0,26*	3,5±0,31**	5,5±0,35*
ФНП-α, пг/мл Базовий	5,7±0,87	6,6±1,15	9,1±1,07	13,1±1,49
6 місяців	3,6±0,55*	5,8±0,82	5,0±0,88*	7,7±1,65*
ІЛ-6, пг/мл Базовий	6,3 ± 0,89	5,8±1,35	13,1±1,49	10,9±1,97
6 місяців	3,7±0,92*	5,1±0,85	7,7±1,65*	8,9±1,73

Примітки: \* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з базовим рівнем;

\*\* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з базовим та рівнем через 3 місяця від початку лікування.

що отримували холекальциферол ( $p < 0,001$ ), причому у (60,7±9,4) % хворих із ізольованою ІХС та лише у (22,6±7,63) % коморбідних хворих вдалось досягти нормального та оптимального рівня 25(OH)D. При дослідженні рівня VD через 6 місяців від початку лікування встановлено, що (95,6±5,14) % пацієнтів I D(+) групи та (72,4±8,45) % пацієнтів II D(+) групи мали нормальну концентрацію 25(OH)D. Рівень VD у пацієнтів I D(-) та II D(-) статистично значимо не змінився у процесі лікування. Вміст кальцію збільшився на (0,14±0,03) ммоль/л через півроку від початку лікування препаратом вітаміну D3 та залишився у межах нормальних значень – (2,12±0,02) ммоль/л. Отже, лише у 72,4% коморбідних пацієнтів з ІХС та МС було досягнуто нормалізації рівню VD через півроку від старту терапії.

Показники субклінічного запалення, а саме рівень СРБ у пацієнтів I групи знизився через 3 місяця в обох підгрупах пацієнтів, але статистично значимо у тих, що отримували холекальциферол (3,2±0,39 проти 5,2±0,72 мг/л,  $p < 0,05$  та 5,3±0,59 проти 4,6±0,43 мг/л,  $p > 0,05$ ) та через 6 місяців в обох підгрупах. У коморбідних хворих із ІХС та МС II D(+) підгрупи, динаміка зниження рівня СРБ більш інтенсивною та вже через 3 місяця від початку терапії (5,3±0,54 проти 8,2±0,78 мг/л,  $p < 0,01$ ), порівняно з хворими, що отримували лише базисне лікування ІХС (6,7±0,52 проти 8,9±0,62 мг/л,  $p < 0,05$ ). Динаміка вмісту прозапальних цитокінів ФНП-α та ІЛ-6 виявила тенденцію до їх зниження в обох підгрупах пацієнтів через 3 місяці від початку лікування. Статистично достовірні позитивні зміни зменшення цих показників зафіксовано

Динаміка показників вмісту тесту 6-хвилинної ходи та велергометрії у хворих на ІХС у процесі лікування

Показник	I D (+) (n=30)	I D (-) (n=29)	II D (+) (n=33)	II D (-) (n=32)
Дистанція 6MWT, м Базовий	284,1±15,21	298,7±19,56	316,2±12,31	282,2±14,53
6 місяців	409,1±14,09**	363,3±17,07*	390,7±12,86**	336,1±14,99*
Потужність ВЕМ, Вт Базовий	61,7±3,23	67,3±4,18	62,4±2,93	57,5±3,39
6 місяців	88,7±3,23**	72,3±3,15*	85,7±3,12**	68,3±2,89*
Подвійний добуток, ум.од. Базовий	177,3±7,47	162,2±5,76	187,7±9,12	180,1±8,84
6 місяців	172,3±6,17	158,2±4,12	180,9±8,57	175,9±6,88
Час виконання навантаження, хв Базовий	5,7±0,72	6,7±0,35	6,1±0,12	5,4±0,88
6 місяців	9,8±0,56**	8,1±0,51*	10,4±0,72**	8,2±0,72*

Примітки: \* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з базовими показниками;

\*\* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з базовими та показниками через 3 місяці від початку лікування.

лише після 6 місяців лікування в підгрупах, що отримували додатково до базисного лікування холекальциферол.

Показники ІР – індекс НОМА-ІР статистично значимо знизився у пацієнтів з І і II D(+) груп через 3 місяці від початку терапії. Через півроку від початку лікування НОМА-ІР знизився нижче межі ІР ( $< 2,77$  од.) у пацієнтів з ізольованим перебігом ІХС ( $2,3 \pm 0,18$  од.). У хворих II D(+) групи через 6 місяців від початку лікування НОМА-ІР достовірно знизився порівняно як з базовим показником, так і з рівнем зареєстрованим через 3 місяці від старту лікування ( $4,2 \pm 0,21$  проти  $5,1 \pm 0,27$  од.;  $p < 0,05$ ), проте середній рівень НОМА-ІР залишився в межах наявності ІР. При аналізі показників чутливості периферичних тканин до інсуліну за індексом QUСKІ, встановлена позитивна динаміка його росту у пацієнтів II D(+) групи через 3 місяці від початку терапії ( $p < 0,001$ ). У представників обох D(+) груп через півроку від початку терапії зареєстровано збільшення індексу QUСKІ ( $p < 0,001$ ). Пацієнти з діагностованим МС, мали статистично достовірне зростання індексу QUСKІ порівняно з показниками першого триместру ( $p < 0,01$ ).

Через 3 та 6 місяців від початку терапії в усіх групах спостерігається статистично достовірне зниження рівнів ЗХС, ТГ, збільшення ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ) більш динамічно виражене у пацієнтів з ІХС у поєднанні з МС (II D(+) та D(-) підгруп). Достовірної різниці динаміки змін ліпідного профілю у підгруп хворих, яким проводилась корекція гіповітамінозу D на фоні базисної терапії ІХС та підгруп пацієнтів, що отримували стандартне лікування ІХС, не виявлено.

Оцінка динаміки змін толерантності до фізич-

ного навантаження проводилась за допомогою 6MWT та велоергометрії (ВЕМ) (табл. 3).

При об'єктивному аналізі змін толерантності до фізичного навантаження за допомогою тесту 6-хвилинної ходи та ВЕМ, встановлено достовірне збільшення динаміки зростання показників у пацієнтів I та II D(+) підгруп через 6 місяців від початку лікування порівняно з представниками I та II D(-) підгруп ( $p < 0,05$ ).

### Висновки

1. Дефіцит та недостатність вітаміну D мали 91,9% хворих на ІХС, з них 100% пацієнтів з ІХС та МС. Рівень вітаміну D у коморбідних пацієнтів був достовірно нижчим порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом ІХС ( $43,8 \pm 1,82$  проти  $60,1 \pm 2,17$  відповідно) нмоль/л ( $p < 0,001$ ).

2. У коморбідних хворих виявлено більш тісний зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією 25(OH)D та компонентами МС – ІМТ, КЦЖ, концентрацією глюкози натще, рівнями ТГ та базального інсуліну, індексом ІР НОМА-ІР, рівнем САТ та достовірний тісний прямий кореляційний зв'язок з показником ЛПВЩ, порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом ІХС.

3. Корекція гіповітамінозу D холекальциферолом впродовж 6 місяців на фоні базисної терапії ІХС сприяло вірогідному зменшенню показників інсулінорезистентності за індексами НОМА-ІР та QUСKІ, вмісту СРБ та цитокинів – фактору некрозу пухлин- $\alpha$  і ІЛ-6. а також зареєстровано достовірне збільшення показників толерантності до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходи та велоергометрії, порівняно з хворими, у яких гіповітаміноз D не корегувався ( $p < 0,05$ ).

## Список літератури

1. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults / K. L. Jablonski, M. Chonchol, G. L. Pierce [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57 (1). – P. 63–69.
2. Amer M. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006) / M. Amer, R. Qayyum // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109. – P. 226–230.
3. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: Effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters / P.J. Matias, C. Jorge, C.Ferreira, [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5 – P. 905–911.
4. Holick M.F. Vitamin D and health: evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D / M. F. Holick // *Clinic Rev. Bone Miner. Metab.* – 2009. – Vol. 7. – P. 2–19.
5. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality / H. Dobnig, S. Pilz, H. Scharnagl [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168 (12). – P. 1340–1349.
6. Katz A. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans / A. Katz, S.S. Nambi, K. Mather et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85 – P. 2402–2410.
7. Matthews D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski et al. // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
8. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension / J. P. Forman, E. Giovannucci, M. D. Holmes [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49 (5.) – P. 1063–1069.
9. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects / A. Bellia, C. Garcovich, M. D'Adamo [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 33–40.
10. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis / A.G. Pittas, J. Lau, F. B. Hu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 2017–2029.
11. Tsiaras W. G. Factors influencing vitamin D status / W. G. Tsiaras, M. A. Weinstock // *Acta Derm. Venereol.* – 2011. – Vol. 91 (2). – P. 115–124.
12. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weightloss on cardiovascular disease risk markers / A. Zittermann, S. Frisch, H. K. Berthold, [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89. – P. 1321–1327.
13. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / H. Khan, S. Kunutsor, O. H. Franco, et al.] // *Proc. Nutr. Soc.* – 2013. – Vol. 72, № 1. – P. 89–97.
14. Von Hurst P.R. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient-A randomized, placebo-controlled trial / P. R. Von Hurst, W. Stonehouse, J. Coad // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 103. – P. 549–555.
15. Zittermann A. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease / A. Zittermann, R. Koerfer // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2008. – Vol. 11. – P. 1–6.

Стаття надійшла до редакції: 24.01.2014 р.

**В. Ф. Орловский, М. А. Гордина**

*Сумский государственный университет, медицинский институт, г. Сумы*

## ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА D НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь гиповитаминоза D у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с метаболическим синдромом (МС) со степенью инсулинорезистентности (ИР) и маркерами воспаления и оценить эффективность коррекции препаратом витамина D<sub>3</sub>.

**Материал и методы.** В исследование включено 135 больных ИБС стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК (средний возраст 64,7±0,97 лет). Пациенты были распределены на две группы в зависимости от наличия МС – с изолированным течением ИБС (I групп, 70 больных) и ИБС в сочетании с МС (II группа, 65 больных). Больные обеих групп получали базисную терапию, которая включала в себя: антикоагулянты, статины,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ и антиангинальные средства. Обследованные пациенты были разделены на подгруппы: 30 больных с изолированной ИБС (ID (+)) и 33 пациента с ИБС и МС (II D (+)), которые получали в дополнение к базисной терапии холекальциферол 2000 МЕ в сутки в течение 6 месяцев перорально. Исследование параметров, которые изучались проводили при поступлении больных в стационар, через 3 и 6 месяцев от начала лечения.

**Результаты.** Дефицит и недостаточность витамина D имели 91,9% больных ИБС, из них 100% пациентов с ИБС и МС. Уровень витамина D у коморбидных пациентов был достоверно ниже по сравнению с пациентами с изолированным течением ИБС (43,8±1,82 против 60,1±2,17 соответственно)

нмоль/л ( $p < 0,001$ ). У коморбидних больних виявлена більш тесна зворотна кореляційна зв'язь між концентрацією 25 (ОН) D і компонентами МС – ІМТ, КЦЖ, концентрацією глюкози натощак, рівнями тригліцеридів і базального інсуліна, індексом ІР НОМА-ІР, рівнем САД і достовірну тесну пряму кореляційну зв'язь з показателем ЛПВП порівняно з пацієнтами з ізольованим теченням ІБС.

**Висновки.** Корекція гіповітаміноза D холекальциферолом в течение 6 місяців на фоні базисної терапії ІБС сприяла достовірному зменшенню показателів інсулінорезистентності по індексам НОМА-ІР і QUCKI, вмісту СРБ і цитокінів – фактора некрозу опухолей –  $\alpha$  і ІЛ-6. Також зареєстровано достовірне збільшення показателів толерантності до фізичної навантаження по тесту 6-хвилинної ходьби і велоергометрії порівняно з больними, у яких гіповітаміноз D не коректувався ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** холекальциферол, ФНО- $\alpha$ , ІЛ-6, СРБ, НОМА-ІР, QUCKI, 25(ОН)D.

*V. F. Orlovsky, M. A. Hordina*

*Sumy State University Medical Institute, Sumy*

## EFFECT OF CORRECTION HYPOVITAMINOSIS D ON THE COURSE OF CORONARY HEART DISEASE WITH METABOLIC SYNDROME

**Objective:** to examine the relationship of hypovitaminosis D in patients with coronary heart disease (CHD) and metabolic syndrome (MS) with the degree of insulin resistance (IR) and markers of inflammation and evaluate the effectiveness of the correction of vitamin D3.

**Material and methods.** The study included 135 patients with CHD and stable angina II–III functional class (FC) (mean age  $64,7 \pm 0,97$  years). Patients were divided into two groups according to the presence of MS – with isolated CHD (I groups, 70 patients) and CHD, MS (II group, 65 patients). Patients in both groups received standard therapy, which included the following: anticoagulants, statins,  $\beta$ -blockers, ACE inhibitors and antianginal agents. Examined patients were divided into subgroups: 30 CHD patients with isolated (ID (+)) and 33 patients with coronary artery disease and MS (IID (+)), which were treated in addition to basic therapy with 2,000 IU of cholecalciferol per day for 6 months orally. Study parameters were obtained at admission of patients to hospital, after 3 and 6 months of starting treatment.

**Results.** Vitamin D deficiency was revealed in 91,9% of patients with ischemic heart disease, of which 100% of subjects were with coronary artery disease and MS. Vitamin D levels in comorbid patients were significantly lower compared with patients with isolated CHD ( $43,8 \pm 1,82$  vs  $60,1 \pm 2,17$  respectively) nmol/l ( $p < 0,001$ ). In comorbid patients revealed a close inverse correlation between the concentration of 25 (ОН) D and MS components – BMI, fasting glucose, triglyceride levels and basal insulin, HOMA-IR index and reliable strong positive correlation with the HDL compared with patients with isolated CHD.

**Conclusion.** Correction of vitamin D deficiency with cholecalciferol for 6 months caused significant decreasing of insulin resistance parameters (HOMA -IR index and QUCKI, CRP) and cytokines – tumor necrosis factor –  $\alpha$  and IL-6. Also, in subjects of group II a significant increase of exercise tolerance test (according to the 6-minute walk test and veloergometry) was determined ( $p < 0,05$ ).

**Keywords:** cholecalciferol, TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, HOMA-IR, QUCKI, 25(OH)D.