

- Москва, МЕДпресс-информ, 2005. - С. 78.
- Структурная организация макрофагов формирующейся плаценты человека // Коржевский Д.Э., Оттелин В.А., Неоксарицкий А.А. [и др.] // Морфология. 2005. - Т. 128, № 6. - С. 60-62.
- Сухих Г.Т. Иммунология беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // М.: Издательство РАМН, 2003. - С. 400.
- Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян // СПб.: Наука, 2001. - Т.3. - С.456.
- Экспрессия VEGF и рецептора VEGF-R3 эндотелиальными клетками плаценты в норме и при гестозе / Соколов Д.И., Колобов А.В., Печерина Л.В. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2008. - Т. 145, № 3. - С. 321-325.
- Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика (методические рекомендации) / Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. [и др.] // СПб.: ООО "Издательство Н-Л". - 2003. - С. 32.
- A brief review of recent data on some cytokine expressions at the materno-fetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 disharmony / Chaouat G., Zourbas S., Ostojic S. [et al.] // J. Reprod. Immunol. 2002. - Vol.53. - № 1-2. - P. 241-256.
- Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia / Mellembakken J.R., Aukrust P., Olafsen M.K. [et al.] // Int. J. Dev. Biol. - 2009. - Vol.2. - P. 237-242.
- Inflammatory changes in preeclampsia: current understanding of the maternal innate and adaptive immune response / Visser N., van Rijn B.B., Rijkers G.T. [et al.] // Obstet. Gynecol Surv. - 2007. - Vol.62, № 3. - P. 191-201.
- Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia / Goldman-Wohl D.S., Ariel I., Greenfield C. [et al.] // Mol. Hum. Reprod. - 2000. - Vol.6. - P. 88-95.
- LDL size, total antioxidant status and oxidised LDL in normal human pregnancy: a longitudinal study / Belo L., Caslake M., Santos-Silva A. [et al.] // Atherosclerosis. - 2004. - Vol.177, № 2. - P.391-9.
- Maternal serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in preeclampsia / Kim S., Ryu H., Yang J. [et al.] // J Korean Med Sci. 2004. - Vol.19. - P. 155-160.
- Wang Y., Increased superoxide generation is associated with decreased superoxide dismutase activity and mRNA expression in placental trophoblast cells in preeclampsia / Y. Wang, S.W. Walsh // Placenta. - 2001. - Vol.22. - P. 206-212.

Кириченко Л.Н.

ВЛИЯНИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ НА РАЗВИТИЕ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ГЕСТОЗАХ

Резюме. Одной из наиболее тяжелых форм патологий беременности, связанной с нарушением регуляторных механизмов является гестоз, который проявляется полиорганной функциональной недостаточностью, развитием гипертензии и отеков после 20 недель беременности. Заболеваемость на гестоз колеблется в разных странах от 2 до 14% всех случаев беременностей. Он остается одной из основных причин материнской смертности и составляет в её структуре 25%. Чаще гестоз развивается у женщин с соматическими заболеваниями, а также при первой беременности и у беременных женщин старше 30 лет. Преждевременные роды при этой патологии наблюдаются в 25-41%, частота оперативного вмешательства составляет 40%. В статье проанализировано роль факторов иммунной защиты на формирование плаценты при патологическом течении беременности.

Ключевые слова: плацента, иммунологические механизмы, гуморальные и клеточные факторы, гестоз.

Kyrychenko L.M.

INFLUENCE OF HUMORAL AND CELLULAR IMMUNE DEFENSE FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF THE PLACENTA DURING GESTOZE

Summary. One of the most severe forms of pregnancy pathologies associated with the violation of regulatory mechanisms of preeclampsia is that it manifests multiple organ functional impairment, development of hypertension and edema after 20 weeks of pregnancy. The incidence of preeclampsia in the different countries varies from 2 to 14% of all pregnancies. It remains one of the major causes of maternal mortality and in its structure it is 25%. Preeclampsia often develops in women with physical illnesses, as well as during the first pregnancy and in pregnant women over 30 years. Preterm birth in this pathology is observed in 25-41%, the frequency of surgery is 40%. The article analyzes the role of immune protection factors on the formation of the placenta in pathological pregnancy.

Key words: placenta, immunological mechanisms, humoral and cellular factors, preeclampsia.

Стаття надійшла до редакції 07.04.2015 р.

Кириченко Лідія Миколаївна - к.мед.н., асистент кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

© Ониськова О.В.

УДК: 616.1-053.2:615.356

Ониськова О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВІТАМІНОМ D ТА РИЗИК РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Резюме. Вітамін D - учасник багаточисельних фізіологічних і патофізіологічних процесів в організмі і його роль не обмежується регуляцією кальцієвого гомеостазу. Як індикатор вітамінного статусу найчастіше використовують рівень 25-гідрок-

сихолекальциферолу. 25-гідроксихолекальциферол сироватки не тільки предіктор здоров'я кісткової системи, але й також - незалежний предіктор ризику виникнення серцево-судинної патології. Механізм покращення результатів серцево-судинного захворювання вітаміном D залишається не зрозумілим, хоча потенційні гіпотези включають зниження регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, прямого впливу на серце та судини або покращення глікемічного контролю.

Ключові слова: вітамін D, серцево-судинна система.

Вступ

Відкриття рецепторів до активних метаболітів вітаміну D3 в органах і тканинах розширило спектр його фізіологічної дії, який полягає не тільки в контролі мінерального обміну, але й інших життєво важливих процесів в організмі: регуляції білкового, ліпідного обміну, синтезу гормонів, ферментів, проліферації та диференціації клітин, діяльності імунної системи [Nector, 2004] й функціональної активності внутрішніх органів, у тому числі [Thomas et al., 2008; Holick, 2007] шлунково-кишкового тракту, нервової і серцево-судинної систем [Квашніна та ін., 2004; Апуховская и др., 1996].

Метою дослідження було проаналізувати дані наукової літератури про взаємозв'язок між вмістом вітаміну D та розвитком порушень серцево-судинної системи та методи визначення забезпеченості вітаміном D.

Не зважаючи на те, що найбільш характерними наслідками дефіциту вітаміну D є вплив на опорно-руховий апарат [Khazai et al., 2008], слід зважати і на те, що 1,25-ОН-D діє як стероїдний гормон. Молекулярний механізм дії 1,25-ОН-D аналогічний іншим стероїдним гормонам та полягає у взаємодії із специфічними рецепторами в тканинах, що отримали назву вітамін D-рецепторів (VDR). Дані рецептори широко представлені в організмі та досліджені у 35 органах та тканинах організму людини. Варто зазначити, що вони розташовані не тільки в класичних органах-мішенях для вітаміну D - кишечнику, нирках та кістках, але й в мозку, серці, підшлунковій та паращитоподібних залозах, шкірі та інших органах і тканинах [Holick, 2007]. Це свідчить про те, що для кальцитріолу характерний широкий спектр гормональних функцій. За сучасними даними, VDR відносяться до "супер родини" рецепторів стероїдно-ретиноїдно-тиреоїдних гормонів, функцією яких є модуляція транскрипції генів в клітинах-мішенях, а саме першого етапу реалізації генетичної інформації в клітині, в процесі якого відбувається біосинтез молекул інформаційної РНК на матриці ДНК [Saramaki et al., 2009; Khazai et al., 2008]. Тому класичні погляди на процеси, які регулює вітамін D в організмі людини, доповнюються сучасними даними, які пояснюють дію вітаміну D на мінералізацію кісток та транспорт кальцію в кишечнику модуляцією транскрипції генів в даних органах. В науковій літературі описані нові функції вітаміну D, зв'язані з модуляцією транскрипції генів, які впливають на вроджений імунітет, проліферацію раку та проліферацію ендотелію [Holick, 2007]. Нещодавні докази демонструють, що у людей з дефіцитом вітаміну D частіше виникають серцево-судинні захворювання (ССЗ). Механізм захисної дії вітаміну D від розвитку ССЗ повністю не з'ясований. Запропоновано декілька механізмів: нега-

тивне регулювання реніну, покращення еластичності судин, зменшення рівня ПТГ та покращення глікемічного контролю [Judd, Tangpricha 2009].

Численні спостереження на початку 1980 та 1990 років показали, що більш висока смертність визначалася у хворих на ІХС, які проживали на більшій відстані від екватора. Інші дослідження показали, що смертність від ІХС обернено пропорційна сумі годин сонячного світла у Великій Британії. Дослідники довели, що вітамін D-захисний фактор регулює рівні холестерину в сироватці крові. В низці досліджень рівень та смертність від ІХС має сильні сезонні коливання з високими показниками зимою, коли рівні вітаміну D є найнижчими. Також визначено, що артеріальний тиск (АТ) підвищувався при збільшенні відстані від екватора, та припущено, що вітамін D синтезований шкірою може відігравати роль в регуляції АТ.

В Сполучених Штатах Америки National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (1988-1994, 2000-2004) дослідили зв'язки між статусом вітаміну D та ССЗ. За даними NHANES 1988-1994 років у людей з дефіцитом вітаміну D (25-ОН-D менше ніж 20 нг/мл) відзначалась більш висока розповсюдженість стенокардії, інфаркту міокарда та раптової зупинки серця [Kendrick et al., 2009]. У новому огляді NHANES за 2000-2004 роки дефіцит вітаміну D (25-ОН-D менше ніж 20 нг/мл) був зв'язаний з більшою поширеністю ІХС, серцевої недостатності та хвороб периферійних судин [Kim et al., 2008]. Захворювання периферійних артерій мають приблизно 5 мільйонів американців, це пов'язано з високим ризиком захворюваності та смертності від серцево-судинних хвороб. Фактори ризику встановлені для захворювання периферійних артерій включають типові фактори ризику атеросклерозу: дисліпідемію, цукровий діабет, гіпертонію, паління та зменшену функцію нирок [Scragg et al., 2007]. За даними NHANES за 1998-1994 роки серцево-судинні фактори ризику, такі як гіпертонія, цукровий діабет, підвищений індекс маси тіла (>30), підвищений рівень тригліцеридів та мікроальбумінурія, були зв'язані з низьким статусом вітаміну D [Scragg et al., 2007]. Розповсюдженість захворювань периферійних артерій також збільшувалась зі зниженням 25-ОН-D [Melamed et al., 2008]. У людей без гіпертонії за даними NHANES 1988-1994 років оптимальний статус вітаміну D (>32 нг/мл) забезпечував 20% зниження динаміки наростання АТ з віком [Judd et al., 2008]. Також була встановлена тенденція до збільшення серцево-судинної смертності в найнижчому квартилі 25-ОН-D.

У кількох дослідженнях був проаналізований статус вітаміну D та віддалені наслідки серцево-судинної па-

тології у людей з відсутніми ССЗ в анамнезі. Так розвиток інфаркту міокарда має обернено-пропорційний зв'язок до рівня 25-ОН-D. Десятирічне дослідження встановило, що у чоловіків з дефіцитом вітаміну D (25-ОН-D менше ніж 15 нг/мл) та без супутніх ССЗ частота виникнення інфаркту міокарду збільшувалася в два рази [Giovannucci et al., 2008]. В іншому дослідженні при дефіциті вітаміну D (25-ОН-D менше ніж 10 нг/мл) та відсутніх ССЗ збільшувався ризик виникнення кардіо-васкулярної патології протягом 5 років [Hector, 2004]. При обстеженні 3000 людей, яким проводили коронарну ангіографію було встановлено, що на відміну від оптимального рівня 25-ОН-D при дефіциті вітаміну D (25-ОН-D менше ніж 10 нг/мл) ризик раптової коронарної смерті протягом 7 років дослідження переважав в 3-5 раз [Pilz et al., 2008]. У цій же вибірці при дефіциті вітаміну D на 50% збільшувались фатальні інсульти. Встановлено, що низькі рівні 25-ОН-D зв'язані з смертністю, в тому числі і смертністю від ССЗ. Подібні результати спостерігались у пацієнтів на гемодіалізі.

Ряд досліджень вивчали співвідношення між статусом вітаміну D та виникненням гіпертонії. Так було показано, що рівень активного метаболіту 1,25-ОН-D обернено-пропорційно зв'язаний з рівнем АТ. При дефіциті вітаміну D (25-ОН-D менше ніж 15 нг/мл) встановлено 3-6 кратне збільшення ризику розвитку гіпертонії протягом 4 років дослідження. Подібний протекторний ефект оптимального статусу вітаміну D від розвитку гіпертонії було встановлено і в іншому дослідженні, проведеному на молодих жінках [Forman et al., 2008]. Дослідники встановили, що статус вітаміну D обернено-пропорційно зв'язаний з розвитком складових метаболічного синдрому, в тому числі і гіпертонії [Hurrainen et al., 2008].

Враховуючи зв'язок вітаміну D з гіпертонією, дослідники зосередили свою увагу на вітаміні D як гіпотензивний препарат. Дослідження проведене на жінках похилого віку продемонструвало, що прийом 400 МО вітаміну D з кальцієм протягом 8 тижнів зменшував систолічний артеріальний тиск (САТ) на 9%. Krause та ін. продемонстрували у людей з першою стадією гіпертонії зменшення систолічного та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) після 6 тижневої терапії ультрафіолетовим опроміненням. Так, у пацієнтів з гіпертонією, яких піддавали дії ультрафіолетового опромінення 3 рази на тиждень протягом 3 місяців, рівень 25-ОН-D підвищився на 180%, а АТ нормалізувався. Хоча декілька досліджень в Данії, на Тайвані та у Великій Британії, що проводились на людях похилого віку, не встановили позитивного ефекту на АТ від прийому вітаміну D. Дослідження, що проводилось в Сполучених Штатах, не показало суттєвої різниці в САТ та ДАТ у жінок рандомізованих по кальцію та вітаміну D протягом семирічного спостереження [Lacroix et al., 2009]. Однак декілька суперечливих моментів необхідно відмітити: використовувались відносно низькі дози вітаміну D (≈ 400 МО),

у більшості досліджуваних 25-ОН-D не наближався до оптимальних рівнів (>30 нг/мл) та був низьким контроль виконання призначень.

Лише малочисельні дослідження були проведені для встановлення зв'язку між прийомом вітаміну D та ризиком смертності від серцево-судинних захворювань. Так, у одному з досліджень жінок щоденно рандомізували до 400 МО вітаміну D та 1000 мг кальцію, жодних відмінностей з контрольною групою виявлено не було [Lacroix et al., 2009]. В іншому дослідженні на людях похилого віку, які отримували щоденну дозу вітаміну D 800 МО, не спостерігалось збільшення відсотку виживання від серцево-судинних захворювань на відміну від контрольної групи. Нещодавній мета-аналіз 9 випадкових контрольних досліджень встановив 8% зменшення смертності при доповненні ≈ 500 МО вітаміну D. У цьому мета-аналізі тільки два дослідження повідомили про серцево-судинну смертність, що наведені вище [Lacroix et al., 2009].

Механізм захисної дії від розвитку ССЗ вітаміну D повністю не з'ясований. Запропоновані моделі включають вплив на систему ренін-ангіотензину, контроль глікемії, запальні цитокіни, прямий вплив на судини, регулювання рівня ПТГ та відкладання кальцію в гладкій мускулатурі судин [Fitzpatrick et al., 2008; Hector, 2004].

Новаторська робота в Чиказькому університеті повторно викликала інтерес до вітаміну D як гіпотензивного засобу. У ній на тваринах встановлено, що відсутність активації VDR призводить до підвищення тону регуляції ренін-ангіотензинової системи з розвитком гіпертонії та гіпертрофії лівого шлуночка [Hector, 2004]. При введенні 1,25-ОН-D мишам було продемонстровано пригнічення утворення реніну. Деякі наступні дослідження продемонстрували, що регулювання вітаміном D утворення реніну відбувається незалежно від метаболізму кальцію, а 1,25-ОН-D суттєво пригнічував транскрипцію реніну VDR-встановленим механізмом у клітинних культурах. *In vitro* активізований 1,25-ОН-D безпосередньо пригнічує генну експресію реніну [Yuan et al., 2007]. Отже, 1,25-ОН-D новий потужний ендокринний регулятор ренін-ангіотензинової системи.

Підшлункова залоза містить VDR та α -гидроксилазу для перетворення 25-ОН-D в 1,25-ОН-D. В ряді досліджень було встановлено, що миші з дефіцитом вітаміну D не продукують інсулін в достатній кількості. В інших дослідженнях показано, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з резистентністю до інсуліну та із зниженням секреції інсуліну [Liu et al., 2009]. Також встановлено, що низький статус вітаміну D був пов'язаний з ризиком діабету та кращою чутливістю до інсуліну. У дослідженні на фінських чоловіках та жінках з початковим рівнем 25-ОН-D > 28 нг/мл спостерігалось 40% зниження розвитку діабету 2 типу після 17 років спостереження. В одному з досліджень був встановлений ефект доповнення вітаміну D (400 МО щоденно) при гіпоглікемічній дієті у вигляді зменшення динаміки наростання рівня

глюкози під час трирічного періоду на відміну від групи плацебо. Всі ці дані свідчать, що вітамін D може відігравати важливу роль в регулюванні глікемічного контролю, який також може позитивно впливати на перебіг серцево-судинних захворювань.

Деякі дослідження *in vitro* та *in vivo* оцінювали пряму дію вітаміну D на серце, особливо у відповідь на пошкодження міокарда. Вони продемонстрували, що у мишей без VDR погіршувались розслаблення та скорочення міокарда та розвивалась гіпертрофія лівого шлуночка. *In vitro* активізований 1,25-ОН-D регулює ріст і проліферацію гладких м'язових клітин судин та кардіоміоцитів й інгібує утворення цитокінів лімфоцитами [Nector, 2004].

Клінічні дослідження оцінили роль вітаміну D безпосередньо на судини. Було продемонстровано значну позитивну кореляцію між статусом вітаміну D та еластичністю артерій, що вимірювалась в плечовій артерії та негативну кореляцію між швидкістю хвилі аортального поштовху. Обидва результати вказують на зменшення еластичності судин. Вітамін D інгібував профіброзні маркери *in vitro*, використовуючи мезенхімальні мультипотентні клітини, припускаючи, що вітамін D може мати прямий вплив на судини у відповідь на пошкодження. Хворі на діабет, що приймали 100000 МО вітаміну D, мали суттєве покращення ендотеліальної функції та зменшення АТ. Нещодавнє дослідження доповнення вітаміну D людям з серцевою недостатністю показало значне зменшення рівня запальних цитокінів, залучених в патофізіологію серцевої недостатності [Schleithoff et al., 2006].

Опосередкований вплив вітаміну D3 на функцію серцево-судинної системи може бути пов'язаний з регуляцією холекальциферолом ліпідного обміну. Відомо, що в патогенезі захворювань серцево-судинної системи важливу роль відіграє порушення ліпідного обміну в організмі, при цьому ступінь прояву аритмії корелює зі ступенем накопичення його в мікросомальних мембранах лізофосфатидилхоліну [Апуховская и др., 1996]. Крім того, вважається, що розвиток атеросклерозу починається в ранньому віці. А прискорений розвиток атеросклерозу може лежати в основі збільшення ризику серцево-судинних захворювань, який зв'язаний з дефіцитом вітаміну D. Зміни в сполучній тканині артеріальної стінки та супутнє відкладання ліпідів, а також порушення ліпідного обміну відіграють суттєву роль у механізмі розвитку цього захворювання. У той же час встановлено, що у дітей з D-гіповітамінозом відмічаються значні зміни ліпідного обміну, структурно-функціональних властивостей ліпопротеїдів, які корелювали з порушенням функції серцево-судинної системи. А рівні 1,25-ОН-D обернено-пропорційно корелюють з рівнем холестерину та ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та тригліцеридами (ТГ). Є деякі припущення, що вітамін D переносить частинки ліпопротеїдів в клітини судинної стінки та атеросклеротичні бляшки, де відбу-

вається перетравлення активних форм макрофагами.

Вітамін D - важливий прогормон для кишкового всмоктування кальцію для мінералізації кістки. Оскільки рецептори вітаміну D є в багатьох тканинах, допускають інші потенційні функції вітаміну D. Перехресні дослідження вказують на те, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з ризиком розвитку ССЗ, включаючи гіпертонію, раптову зупинку серця та ІХС. Початкові проспективні дослідження також продемонстрували, що дефіцит вітаміну D збільшує ризик виникнення розвитку гіпертонії або раптової коронарної смерті у людей з існуючою серцево-судинною патологією. Дуже мало проспективних клінічних досліджень було проведено, щоб дослідити ефект доповнення вітаміну D на наслідки серцево-судинних захворювань. Механізм покращення перебігу ССЗ при прийомі вітаміну D залишається не зрозумілим, хоча потенційні гіпотези включають зниження регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, прямого впливу на серце та судини або покращення глікемічного контролю [Judd, Tangpricha, 2009].

До недавнього часу лише декілька досліджень стосувалися проблеми розповсюдженості дефіциту вітаміну D в дитячій популяції, але ще менше розглядається питання патогенетичного зв'язку низьких рівнів вітаміну D з ризиком розвитку ССЗ. За даними двох досліджень NHANES за 2001-2004 роки встановлено, що у молодих людей ризик розвитку ускладнень серцево-судинної патології, таких як серцевий напад та інсульт пов'язаний з дефіцитом вітаміну D.

У першому дослідженні американські вчені проаналізували розповсюдженість дефіциту (25-ОН-D < 15 нг/мл) та недостатності (25-ОН-D 15-29 нг/мл) вітаміну D та асоційовані з цим фактори ризику ССЗ серед дітей та підлітків США. Репрезентативну вибірку склали 6275 дітей та підлітків у віці від 1 до 21 років. Серед усіх учасників дослідження у 9% був встановлений дефіцит вітаміну D, у 61% - недостатність. В перерахунку на популяцію дефіцитом вітаміну страждали 7,6 млн. дітей та підлітків США, а недостатність вітаміну D мала місце у 50,8 млн. Лише 4% дітей та підлітків отримували препарати вітаміну D в дозі 400 МО/добу протягом 30 днів. Багатофакторний аналіз показав, що дефіцит 25-ОН-D набагато частіше діагностувався у більш дорослих учасників, у жінок та у чорношкірих і латиноамериканців. Достовірно частіше дефіцит 25-ОН-D зустрічався у білошкірих осіб з ожирінням, а також в учасників, що споживають молоко менше 1 разу на тиждень та проводять більше 4 годин на добу за переглядом телевізора або працюючи за комп'ютером. Навпаки, прийом препаратів вітаміну D знижував частоту дефіциту на 60%. Встановлено, що у дітей та підлітків з дефіцитом вітаміну D достовірно частіше зустрічається підвищена концентрація ПТГ, високий САТ, знижений вміст кальцію та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в сироватці крові при порівнянні з особами, що мають нормальний вітамінний статус. Отже, встановле-

но, що порушення вітамінного статусу вже в дитячому віці асоційовано з несприятливими факторами ризику кардіоваскулярної патології, а саме з високим АТ, зниженням ЛПВЩ, підвищенням концентрації ПТГ. Всі разом дані негативні зрушення можуть прискорювати розвиток несприятливих наслідків у вигляді ранньої маніфестації ССЗ у осіб молодого віку [Kumar et al., 2009].

Друге дослідження вивчало існування зв'язку між низьким рівнем 25-ОН-D в сироватці та підвищеними факторами ризику ССЗ і розповсюдженням метаболічного синдрому в популяції підлітків США 12-19 років. Американські вчені провели перехресний аналіз 3577 підлітків. У 17,6% учасників виявлено ожиріння; у 16,4% - абдомінальне ожиріння; у 6,4% - артеріальна гіпертензія; у 2,5% - підвищення рівня глюкози натще; у 20,7% - знижений ХС ЛПВЩ; у 21,9% - підвищення ТГ. У 5,9% пацієнтів діагностовано метаболічний синдром. Лише 3,3% підлітків приймали препарати вітаміну D протягом попереднього місяця в середній дозі 509,4 МО/день. Середнє значення 25-ОН-D склало 24,8 нг/мл. Середнє значення 25-ОН-D було вище у підлітків, що приймали препарати вітаміну D, ніж у учасників з ожирінням або абдомінальним ожирінням. Крім того, показники 25-ОН-D були нижче у пацієнтів з високим АТ, низьким вмістом ХС ЛПВЩ і метаболічним синдромом. Середнє значення САТ та глюкози натще також були вище у підлітків з низькою концентрацією 25-ОН-D. Не встановлено суттєвого зв'язку між вмістом вітаміну D та рівнем ДАТ, концентрацією ТГ. Багатофакторний аналіз залежно від рівня вітаміну D показав виражені кореляції концентрації 25-ОН-D сироватки з показниками індексу маси тіла, периметру талії, САТ, глюкози натще, ХС ЛПВЩ, ТГ. Розповсюдженість виникнення факторів ризику ССЗ була достовірно вище серед учасників з низькими значеннями вітаміну D. У підлітків з самою низькою концентрацією 25-ОН-D сироватки (<15,0 нг/мл) частіше всього реєструвалось ожиріння (30,7%; $p < 0,001$), абдомінальне ожиріння (26,9%; $p < 0,001$), артеріальна гіпертензія (11,2%; $p = 0,01$), гіперглікемія натще (6,4%; $p = 0,1$), підвищений ХС ЛПВЩ (29,9%; $p < 0,001$) та метаболічний синдром (14,6%; $p < 0,001$). Дане дослідження вперше представило ознаки, які підтверджують асоціацію між рівнем вітаміну D та факторами високого ризику ССЗ у осіб підліткового віку. Доведено, що низька концентрація 25-ОН-D в сироватці крові мала сильний взаємозв'язок з абдомінальним ожирінням, високим АТ, гіперглікемією натще та метаболічним синдромом. Отримані результати узгоджуються з раніше отриманими даними про взаємозв'язок дефіциту вітаміну D з високим ризиком ССЗ у дорослих [Jared et al., 2009].

Як правило, серцево-судинна патологія найчастіше виникає під час або після п'ятого десятиріччя життя, але її провісники з'являються вже у дитинстві. Тривалі дослідження показують, що рівні факторів ризику в дитинстві прогнозують виникнення серцево-судинної патології в зрілому віці. Суттєвий зв'язок між вітаміном

D та факторами ризику ССЗ в дитячій популяції припускає, що значне насичення вітаміном D потенційно зменшує ризик ССЗ в дитинстві та підлітковому віці і знижує ризик розвитку серцево-судинної патології в зрілому віці. На відміну від дорослих, мало відомо про зв'язки між вітаміном D та факторами ризику виникнення серцево-судинної патології у дітей.

Крім того, доведена роль нестачі кальцію з розвитком цілого ряду захворювань, зв'язаних з порушенням його біологічної функції. Епідеміологічні дослідження вказують на зв'язок між низьким рівнем кальцію та підвищеним ризиком розвитку гіпертонії та преекларсії. Існує негативна кореляція між рівнем споживання кальцію та АТ. Певне значення в цьому можуть мати гормони, які беруть участь в кальцій-фосфорному обміні. Наприклад, сезонне коливання АТ корелює з сезонними коливаннями рівня вітаміну D [Norman, 2008]. Припускають, що при низькій концентрації кальцію в сироватці збільшується його вміст всередині м'язових клітин судин, що призводить до збільшення м'язового опору.

Низький статус вітаміну D викликає зміни в мінеральному метаболізмі та міокардіальну дисфункцію, що може бути провокуючим чинником у патогенезі серцевої недостатності.

Результати дослідження по визначенню окремих показників мінерального гомеостазу та D-вітамінної забезпеченості організму у дітей з вегетативними дисфункціями свідчать про наявність у них D-гіповітамінозу, порушень кальцієвого обміну на тлі гіпомагнемії.

Було проведено незалежне дослідження (NHANES за 2001 і 2006 роки) зв'язку рівня 25-ОН-D сироватки, ПТГ та кальцію з формуванням факторів ризику ССЗ у підлітків (12-19 років). Багатофакторний аналіз показав, що 25-ОН-D сироватки мав обернено-пропорційний зв'язок з САТ та прямо-пропорційний зв'язок з рівнем ХС ЛПВЩ. Вміст ПТГ має обернено-пропорційний зв'язок з рівнем ТГ в крові. Рівень кальцію має прямо-пропорційний зв'язок з вмістом інсуліну натще, глюкозою після навантаження, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ. Зазначено, що більш високі рівні кальцію були найбільш послідовно зв'язані з несприятливими факторами ризику ССЗ у підлітків, ніж 25-ОН-D або рівні ПТГ. Таким чином, ці результати передбачають, що зміна рівнів кальцію може бути більш надійним маркером для факторів ризику ССЗ у підлітків [Williams, 2011].

Оцінка забезпеченості вітаміном D3 повинна проводитися не непрямим шляхом по визначенню вмісту фосфору, кальцію та активності лужної фосфатази в крові, а методом прямого визначення метаболітів вітаміну D3. Найбільш надійним методом оцінки екзогенної забезпеченості вітаміном D3 є визначення в крові вмісту 25-оксихолекальциферолу (25-ОН-D) [Norman, 2008]. Це пов'язано з тим, що він має доволі тривалий період напіввиведення - біля 15 днів, хоча рівень сироваткового 25-ОН-D не показує кількість вітаміну D, збереженого в інших тканинах [Prentice et al., 2008].

Циркулюючий 1,25-ОН-D є не надійним індикатором вітаміну D забезпеченості, так як має короткий період напіввиведення - 15 годин, його концентрація в 1000 раз менша (пг/мл в порівнянні нг/мл) та тісно врівноважується ПТГ, кальцієм та фосфором. Його рівень зменшується лише після виникнення суттєвого дефіциту вітаміну D [Nector, 2004].

Хоча немає погоджених оптимальних показників 25-гідроксихолекальциферолу (25-ОН-D) в сироватці крові забезпеченість вітаміном D (за Gomez, 2003) при рівні 25-ОН-D більше 40нг/мл (>100 нмоль/л) у дітей необхідно вважати достатньою, а рівень кальцидіолу 20-40нг/мл (50-100 нмоль/л) - вважати D-гіповітамінозом, концентрацію 25-ОН-D 10-20нг/мл (25-50 нмоль/л) - D-вітамінною недостатністю, D-вітамінний дефіцит - менше 10нг/мл (<25 нмоль/л) та D-гіпервітаміноз - більше 88нг/мл (220 нмоль/л) [Gomez et al., 2003]. Дефіцит вітаміну D, на думку багатьох експертів, встановлюється при рівні 25-ОН-D менше ніж 20 нг/мл (50 нмоль/л), але може виникати і при більш високих рівнях 25-ОН-D (30-35 нг/мл) [Sandy et al., 2009]. У дослідженнях, що були проведені пізніше, повернулися до оцінки дефіциту вітаміну D, використовуючи біомаркери, що більш зрозуміло пояснюють рівні 25-ОН-D відносно кальцієвого гомеостазу та функції вітаміну D. До маркерів входили ПТГ, абсорбція кальцію та мінеральна щільність кісток [Hollis, Wagner, 2005]. Абсорбція каль-

цію в кишечнику оптимізувалась при рівні 25-ОН-D вище 32 нг/мл [Heaney, 2003]. Показники ПТГ починають підвищуватися при рівні 25-ОН-D нижче 31 нг/мл. Отже, Hollis пропонує спростити класифікацію, яка не зручна в клінічній практиці, виділяючи дефіцит вітаміну D при показниках 25-ОН-D нижче 32 нг/мл (80 нмоль/л), оптимальний статус вітаміну D при показниках 25-ОН-D вище 32 нг/мл (80 нмоль/л) та D-гіпервітаміноз - більше 100нг/мл (250нмоль/л) [Hollis, 2005].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У результаті багаточисельних наукових досліджень останніх років проведених серед дорослого населення, встановлена роль дефіциту вітаміну D у виникненні різноманітних захворювань, в тому числі і кардіоваскулярних.

2. Внаслідок дослідження науково-теоретичного матеріалу було встановлено, що єдиним надійним маркером, який дозволяє відрізнити дефіцит кальцію від недостатності вітаміну D є 25-ОН-D.

Механізми виникнення серцево-судинної патології у дітей та підлітків з дефіцитом вітаміну D потребують більш глибокого дослідження. Також недостатньо обґрунтована необхідність застосування та адекватні дози вітаміну D з метою профілактики серцево-судинних захворювань.

Список літератури

- Механізм біологічного действия вітаміна D3: современные представления / Апуховская Л.И., Омельченко Л.И., Стефанов М.В. [и др.] // Журнал АМН України. - 1996. - Т. 2, № 1. - С. 15-33.
- Особливості кальцій-фосфорного обміну у здорових дітей в сучасних умовах та оптимізація методів профілактики його порушень / Л.В. Квашніна, Л.І. Апуховська, В.П. Родіонов [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. - 2004. - № 1. - С. 29-32.
- 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter / W. Yuan, W. Pan, J Kong [et al.] // J Biol Chem. - 2007. - Vol. 282, № 41. - P. 29821-29830.
- 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study / E. Giovannucci, Y. Liu, B.W. Hollis [et al.] // Arch Intern Med. - 2008. - Vol. 168, № 11. - P. 1174-1180.
- 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Kendrick, G. Targher, G. Smits [et al.] // Atherosclerosis. - 2009. - Vol. 205, № 1. - P. 255-260.
- 25-Hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort / E. Hypponen, B.J. Boucher, D.J. Berry [et al.] // Diabetes - 2008. - Vol. 57, № 2. - P. 298-305.
- Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography / S. Pilz, W. Merz, B. Wellnitz [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2008. - Vol. 93, № 10. - P. 3927-3935.
- Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial / A.Z. Lacroix, J. Kotchen, G. Anderson [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. - 2009. - Vol. 64, № 5. - P. 559-567.
- Cyclical Chromatin Looping and Transcription Factor Association on the Regulatory Regions of the p21 (CDKN1A) Gene in Response to 1,25-Dihydroxyvitamin D3 / A. Saramaki, S. Diermeier, R. Kellner [et al.] // J Biol Chem. - 2009. - Vol. 284, № 12. - P. 8073-8082.
- DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D / H.F. DeLuca // Am J Clin Nutr. - 2004. - Vol. 80, № 6. - P. 1689-1696.
- Fitzpatrick LA. Parathyroid hormone and the cardiovascular system / L.A. Fitzpatrick, J.P. Bilezikian, S.J. Silverberg // Curr Osteoporosis Rep. - 2008. - Vol. 6, № 2. - P. 77-83.
- Forman J.P. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women / J.P. Forman, G.C. Curhan, E.N. Taylor // Hypertension. - 2008. - Vol. 52, № 5. - P. 828-832.
- Gomez Alonso C. Review of the concept of vitamin D "sufficiency and insufficiency" / C. Gomez Alonso, M. Naves Diaz, M. Rodriguez Garcia [et al.] // Nefrologia. - 2003. - Vol. 23, № 2. - P. 73-77.
- Heaney R.P. Vitamin D depletion and effective calcium absorption / R.P. Heaney // J Bone Miner Res. - 2003. - Vol. 18, № 7. - P. 1342-1343.
- Holick M.F. Vitamin D Deficiency / M.F. Holick // N Engl J Med. - 2007. - Vol. 357, № 3. - P. 266-281.

- Hollis B.W. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D / B.W. Hollis // J Nutr. - 2005. - Vol. 135, № 2. - P. 317-322.
- Hollis B.W. Normal serum vitamin D levels / B.W. Hollis, CL Wagner // N Engl J Med. - 2005. - Vol. 352, № 5. - P. 515-516.
- Judd SE. Vitamin D Deficiency and Risk for Cardiovascular Disease / S.E. Judd, V. Tangpricha // Am J Med Sci. - 2009. - Vol. 388, № 1. - P. 40-44.
- Khazai N. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health / N. Khazai, S.E. Judd, V. Tangpricha // Curr Rheumatol Rep. - 2008. - Vol. 10, № 2. - P. 110-117.
- Kumar J. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001-2004 / J. Kumar, P. Muntner, F.J. Kaskel [et al.] // Pediatrics. - 2009. - Vol. 124, № 3. - P. 362-370.
- Norman A.W. A vitamin D nutritional cornucopia: new insights concerning the serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population / A.W. Norman // Am J Clin Nutr. - 2008. - Vol. 88, № 6. - P. 1455-1456.
- Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / S.E. Judd, M.S. Nanes, T.R. Ziegler [et al.] // Am J Clin Nutr. - 2008. - Vol. 87, № 1. - P. 136-141.
- Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults / E. Liu, J.B. Meigs, A.G. Pittas [et al.] // J Nutr. - 2009. - Vol. 139, № 2. - P. 329-334.
- Prentice A. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers / A. Prentice, G.R. Goldberg, I. Schoenmakers // Am J Clin Nutr. - 2008. - Vol. 88, № 2. - P. 500-506.
- Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004) / D.H. Kim, S. Sabour, U.N. Sagar [et al.] // Am J Cardiol. - 2008. - Vol. 102, № 11. - P. 1540-1544.
- Saintonge S. Implications of a New Definition of Vitamin D Deficiency in a Multiracial US Adolescent Population: The National Health and Nutrition Examination Survey III / S. Saintonge, H. Bang, L.M. Gerber // Pediatrics. - 2009. - Vol. 123, № 3. - P. 797-803.
- Scragg R. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / R. Scragg, M. Sowers, C. Bell // Am J Hypertens. - 2007. - Vol. 20, № 7. - P. 713-719.
- Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004 / M.L. Melamed, P. Muntner, E. Michos [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2008. - Vol. 28, № 6. - P. 1179-1185.
- Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease / T.J. Wang, M.J. Pencina, S.L. Booth [et al.] // Circulation. - 2008. - Vol. 117, № 4. - P. 503-511.
- Vitamin D Status and Cardiometabolic Risk Factors in the United States Adolescent Population / J.P. Reis, D. von M?hlen, E.R. Miller [et al.] // Pediatrics. - 2009. - Vol. 124, № 3. - P. 371-379.
- Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / S.S. Schleithoff, A. Zittermann, G. Tenderich [et al.] // Am J Clin Nutr. - 2006. - Vol. 83, № 4. - P. 754-759.
- Williams D.M. Associations of vitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors in US adolescents / D.M. Williams, A. Fraser, D.A. Lawlor // Heart. - 2011. - Vol. 97, № 4. - P. 315-320.

Ониськова О.В.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D И РИСК РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Резюме. Витамин D - участник многочисленных физиологических и патофизиологических процессов в организме и его роль не ограничивается регуляцией кальциевого гомеостаза. В качестве индикатора витаминного статуса наиболее часто используют уровень 25-гидроксиколекальциферола. 25-гидроксиколекальциферол сыворотки не только предиктор здоровья костной системы, но и также - независимый предиктор риска возникновения сердечно-сосудистой патологии. Механизм улучшения результатов сердечно-сосудистого заболевания витамином D остается не понятным, хотя потенциальные гипотезы включают снижения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, прямого влияния на сердце и сосуды или улучшения гликемического контроля.

Ключевые слова: витамин D, сердечно-сосудистая система.

Oniskova O.V.

PROVISION OF VITAMIN D AND RISK OF DEVELOPMENT DISFUNCTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

Summary. Vitamin D, known mainly for its role in calcium homeostasis, is now thought to be involved in various physiologic and pathologic processes in the human body. 25-Hydroxyvitamin D levels are the most commonly measured indicator of vitamin D status. Serum 25-hydroxyvitamin D is not only a predictor of bone health but is also an independent predictor of risk for cardiovascular diseases. The mechanism for how vitamin D may improve cardiovascular disease outcomes remains obscure; however, potential hypotheses include the down regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system, direct effects on the heart and vasculature or improvement of glycemic control.

Key words: Vitamin D, cardiovascular system.

Стаття надійшла до редакції 18.04.2015 р.

Ониськова Оксана Валеріївна - к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 68-70-05