

УДК 616.12-008.331.1-085.356:577.161.2]:577.115.4

## ПОЗИТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИЕМА ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА НА УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

<sup>1</sup>Янковская Л.В., <sup>1</sup>Снежицкий В.А., <sup>1</sup>Ляликов С.А., <sup>2</sup>Плудовский П.,  
<sup>3</sup>Семячкина-Глушковская О.В.

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Детский мемориальный институт здоровья, Варшава, Польша

<sup>3</sup>Саратовский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского, Саратов, Россия

Целью исследования была оценка влияния приема холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сут на липидный спектр плазмы крови у лиц с АГ II степени. Материалы и методы. Рандомизированное, проспективное, одноцентровое исследование 115 лиц с АГ II степени, средний возраст 50,7±7,1 года. Длительность наблюдения 15,8±1,8 месяцев. 43 человека не принимали холекальциферол, 72 человека принимали холекальциферол в дозе 2000 МЕ/сут на протяжении от 3 до 12 месяцев. Методом регрессионного анализа установлено, что факт приема холекальциферола и стабильно оптимальный уровень 25(ОН)D в плазме крови положительно ( $p < 0,05$ ) ассоциированы с повышенным уровнем ЛПВП, Аро А1, а также динамикой этих показателей и отрицательно ( $p < 0,05$ ) ассоциированы с уровнем ОХ, КА, Аро В, Аро В/Аро А1. Таким образом, прием холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки на протяжении 3 месяцев и более, сопровождающийся стабильно оптимальным уровнем 25(ОН)D в плазме крови, оказывает положительное влияние на липидный спектр плазмы крови у лиц с АГ II степени.

**Ключевые слова:** 25-гидроксивитамин D, холекальциферол, липиды, артериальная гипертензия.

Тактика введения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) зависит не только от значений артериального давления (АД), но и от общего сердечно-сосудистого риска (ССР). Оценка уровня липидов плазмы крови является обязательным условием при оценке ССР у лиц с АГ [3, 10]. В последние годы дефицит витамина D, оцениваемый по содержанию в крови 25-гидроксивитамина D (25(ОН)D), низкий уровень которого имеют свыше 1 миллиарда людей в мире, стали выделять как новый фактор ССР и смертности [7, 16, 20]. Мета-анализ 19 независимых исследований, включивших 6123 случая сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у 65994 обследованных, показал, что при уровне 25(ОН)D, находящемся в нижней четверти по сравнению с его уровнем в верхней четверти, относительный риск (ОР) был 1,52 (95% доверительный интервал (ДИ) 1.30-1.77) для всех ССЗ; 1,42 (95% ДИ 1.19-1.71) для смертности от ССЗ; 1,38 (95% ДИ 1.21-1.57) для ишемической болезни сердца (ИБС) и 1,64 (95% ДИ 1.27-2.10) для инсульта [20]. Следует отметить, что если низкий уровень 25(ОН)D повышает риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС) в целом, то при наличии АГ он повышается более чем в два раза по сравнению с лицами без АГ. Так, при уровне 25(ОН)D  $< 37,5$  нмоль/л для лиц с АГ риск ССС был наибольшим и составил 14,2(7,3-20,5), для лиц без АГ – 5,1(1,7-8,3), в то время как при уровне 25(ОН)D  $> 37,5$  нмоль/л для лиц с АГ риск ССС составил 5,8 (3,0-8,6), для лиц без АГ – 3,5 (1,6-5,3) [21]. Однако, несмотря на сильную обратную и, видимо, независимую ассоциацию уровня 25(ОН)D крови с ССР и смертностью, причинная связь остается неясной. Среди механизмов, посредством которых низкий уровень витамина D может влиять на риск ССЗ, отмечают его связь с повышенным уровнем триглицеридов [11, 23], образованием атерогенных пенных клеток [13], наличием прямых сердечных эффектов, таких как гипертрофия кардиомиоцитов, апоптоз, фиброз левого желудочка и мидиальной гладкой мышечной ткани сосудов [24, 15].

С другой стороны, данные международных исследований убедительно продемонстрировали связь между нарушением обмена липидов и повышенным

риском осложнений ССЗ, а именно развитием ИБС, инфаркта миокарда и инсульта. Убедительно доказано, что снижение уровня общего холестерина в плазме крови на 10% сопровождается уменьшением заболеваемости ИБС в течение 5 лет на 25%, а снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 1 ммоль/л вызывает снижение риска коронарных осложнений на 20% [2].

В то же время ряд исследователей указывают на наличие связи между уровнем витамина D и липидами плазмы крови, в том числе на благоприятное влияние высокого уровня 25(ОН)D на липидный профиль [4, 9, 12, 18]. Высокие уровни 25(ОН)D обуславливают значительное ( $P < 0,05$ ) снижение уровней триглицеридов и индекса ЛПНП/ЛПВП [9]. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь уровня 25(ОН)D с показателями липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и ароА1, отрицательная взаимосвязь с уровнями ЛПНП и триглицеридов [12]. Результаты исследования с проведением коронарографии показали, что уровень 25(ОН)D не только имел обратную корреляционную взаимосвязь с уровнями общего холестерина ( $P = 0,002$ ), ЛПНП ( $P < 0,001$ ) и триглицеридов ( $P = 0,01$ ), но и то, что наличие дефицита витамина D опосредованно через нарушения липидного обмена определяло повышенный риск ИБС ( $OR = 1,32$ ,  $P = 0,004$ ), в том числе тяжелого течения данного заболевания ( $OR = 1,18$ ;  $P = 0,05$ ) [18].

Данные исследований о влиянии дополнительного приема препаратов витамина D, изменении уровня 25(ОН)D в плазме крови и его эффектах на липидный профиль неоднозначны. В том числе в связи с использованием разных доз, форм препаратов витамина D, режимов дозирования (ежедневно, еженедельно, ежемесечно или реже), длительности приема.

Целью настоящего исследования была оценка влияния приема холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сут на липидный спектр плазмы крови у лиц с АГ II степени.

### Материалы и методы исследования

Проведено рандомизированное, проспективное, одноцентровое исследование 115 лиц с АГ II степени (91 женщина и 24 мужчины), средний возраст которых составил 50,7±7,1 года. Длительность наблюде-

ния составила в среднем  $15,8 \pm 1,8$  мес., с минимальным значением 12 мес. и максимальным – 18 месяцев. Верификацию диагноза, степени и риска АГ, а также ее терапию проводили согласно Национальным (2010 г.) [3] и Европейским (2013 г.) рекомендациям [10]. Пациенты не принимали холестеринснижающих препаратов. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ГрГМУ. Всем обследованным выполняли общий анализ крови, мочи, определяли сахар крови натощак, мочевины, креатинин. Результаты во всех случаях соответствовали норме. Забор крови из вены у обследуемых проводился утром, натощак, через 12-14 ч от последнего приема пищи и лекарств. Всем обследованным выполнялись электрокардиография, измерение офисного САД и ДАД, оценка антропометрических данных (рост, вес, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>)).

Оценка обеспеченности организма витамином D проводилась по уровню общего витамина D (25(OH)D total = 25(OH)D<sub>3</sub>+25(OH)D<sub>2</sub>) в плазме крови методом иммуноферментного анализа на базе научно-исследовательской лаборатории ГрГМУ с применением оригинальных реагентов «DRG» (Germany, Marburg). Для анализа использовали однократно размороженную плазму крови. Согласно европейским рекомендациям [10] и инструкциям по применению, утвержденным МЗ РБ [1, 16], содержание 25(OH)D общего в пределах 30-80 нг/мл расценивалось как оптимальное, 20-30 нг/мл – как недостаточность, <20 нг/мл – как дефицит.

Оценка уровня общего витамина D проводилась исходно, через 3 мес. и в конце всего периода наблюдения. Каждому второму пациенту по алфавитному списку в дополнение к антигипертензивной терапии был рекомендован прием витамина D в виде лекарственного средства холекальциферол: 2000 МЕ/сутки, ежедневно. На протяжении 3-х месяцев холекальциферол принимали 72 чел., на протяжении 6 месяцев и более (в среднем  $8,7 \pm 2,1$  месяца) – 29 человек.

Исследование показателей липидограммы проводили колориметрическим, ферментативным методом на спектрофотометре «Solar» (РБ) с использованием наборов фирмы «Cormay» (Польша). Коэффициент атерогенности (КоэфА) рассчитывали по формуле:  $KA = (\text{Хол-ЛПВП})/\text{ЛПВП}$ .

Определение аполипопротеина А1 (Аро А1) и аполипопротеина В (Аро В) проводилось иммунотурбидиметрическим методом на аппарате ARCHITECT C8000 («ABBOTT», США). Для Аро А1 диапазон референтных норм составлял для мужчин 107–177 мг/дл, для женщин 107–205 мг/дл, для Аро В – 60–138 мг/дл и 52–129 мг/дл, соответственно.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы «STATISTICA 10.0» (SN AXAR207F394425FA-Q). Представление данных соответствовало характеру их распределения: при нормальном (по критерию Колмогорова-Смирнова) – в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), при отличном от нормального – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>). Динамика (d) определяемых показателей рассчитывалась путем вычитания величины исходного измерения из повторного. Для оценки достоверности различий при попарном сравнении использовался тест Манна-Уитни, при множественном сравнении – метод Краскала – Уоллиса и медианный тест. Сравнение зависимых переменных проводили с помощью теста Вилкоксона. Для оценки зависи-

мости показателей от нескольких исследуемых признаков выполнялся регрессионный анализ. Нулевая гипотеза отвергалась на уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Все обследованные по проводимой терапии были разделены на две группы: группа 0 – получали только антигипертензивную терапию, группа 1 – в дополнение к антигипертензивной терапии принимали холекальциферол. Группы исходно не различались ( $p > 0,05$ ) по возрасту ( $49,4 \pm 8,4$  vs  $51,52 \pm 5,93$  лет), ИМТ ( $31,7 \pm 5,87$  vs  $30,46 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup>), значениям САД ( $140(140,0; 150,0)$  vs  $150(140,0; 160,0)$  мм рт. ст.), ДАД ( $90(80,0; 100,0)$  vs  $90(90,0; 100,0)$  мм рт. ст.). Результаты обследования представлены в таблице 1. Группы различались по исходному уровню 25(OH)D в плазме крови.

В конце периода наблюдения повышение ( $p < 0,0001$ ) уровня 25(OH)D в плазме крови произошло в обеих группах (таблица 1), при этом его динамика была достоверно выше в группе 1. Оптимального уровня 25(OH)D в плазме крови достигли 90,3% обследованных в группе 1 и 80,5% в группе 0. Также в обеих группах установлено снижение ( $p < 0,0001$ ) уровня Аро А1 и коэффициента Аро В/Аро А1 по сравнению с исходным. Кроме того, в группе 1 достоверно ( $p = 0,049$ ) снизился уровень ЛПНП.

**Таблица 1.** – Показатели липидограммы и общего витамина D в крови лиц с АГ II степени

Показатели	Группа 0 n=43	Группа 1 n=72
25(OH)D исходно, нг/мл	29,07±11,76	24,14±12,64*
25(OH)D повторно, нг/мл	41,64±13,58	48,55±17,24
d 25(OH)D	11,81(0,10; 21,8)	23,2(8,33; 37,59)*
Хол исходно, ммоль/л	5,47±0,92	5,38±0,94
Хол повторно, ммоль/л	5,45±0,81	5,24±0,71
d Хол	-0,047±0,97	-0,15±1,18
ТГ исходно, ммоль/л	1,26(0,9; 1,61)	1,23(0,96; 1,8)
ТГ повторно, ммоль/л	1,50(1,08; 1,66)	1,37(1,07; 1,91)
d ТГ	0,06±0,72	-0,03±1,01
ЛПВП исходно, ммоль/л	1,47±0,29	1,45±0,34
ЛПВП повторно, ммоль/л	1,38±0,35	1,45±0,30
d ЛПВП	-0,14±0,50	-0,015±0,43
ЛПНП исходно, ммоль/л	2,93±1,11	2,89±1,21
ЛПНП повторно, ммоль/л	2,52±0,69	2,38±0,75
d ЛПНП	-0,17±0,97	-0,41±1,30
Коэф А исходно	2,79±0,73	2,91±1,05
Коэф А повторно	3,04±0,78	2,79±0,88
d Коэф А	0,34±0,94	-0,11±1,34
АроА1 исходно, мг/дл	174,63±29,83	163,83±30,4
Аро А1 повторно, мг/дл	131,33±24,38	136,18±19,49
d Аро А1	-47,15±35,71	-30,69±34,76*
АроВ исходно, мг/дл	129,25±31,37	129,1±35,13
АроВ повторно, мг/дл	127,50±22,90	121,4±30,08
d АроВ	1,61±31,40	-4,68±36,77
АроВ/АроА исходно	0,76±0,22	0,82±0,27
АроВ/АроА повторно	0,995±0,21	0,91±0,25
d АроВ/АроА	0,28±0,22	0,13±0,26*

Примечание: \* – различия между группами при  $p < 0,05$  по критерию Манна-Уитни (U test)

Для оценки влияния уровня общего витамина D в плазме крови, его динамики, а также дополнительного приема холекальциферола на липидный спектр плазмы крови обследованных нами был проведен множественный линейный регрессионный анализ прямым пошаговым методом.

Регрессионное уравнение для определения уровня общего холестерина при повторном обследовании вы-

соко достоверно ( $R^2=0,236$ ;  $F(7,74)=4,361$ ;  $p=0,0002$ ) и описывает 23,6% общей дисперсии зависимой переменной. Учитывая знак перед коэффициентом  $b$ , рассчитанным для независимых переменных, включенных в модель (таблица 2), можно сделать заключение, что с низким уровнем общего холестерина при повторном обследовании ассоциированы более высокий исходный уровень 25(ОН)D в плазме крови и большая длительность приема холекальциферола.

**Таблица 2.** – Характеристики коэффициентов для независимых переменных, включенных в модель оценки уровня общего холестерина при повторном обследовании

Факторы	b	Std.Err. - of b	t(75)	p
Intercept	3,816	1,346	2,84	0,006
ЛПВП исходно	0,205	0,100	2,04	0,045
25(ОН)D исходно	-0,017	0,006	-2,88	0,005
Возраст	0,025	0,010	2,40	0,02
Длительность приема холекальциферола, мес.	-0,058	0,026	-2,24	0,03
Аро В исходно	0,007	0,003	2,43	0,017
Хол исходно	-0,174	0,117	-1,49	0,14
САД исходно	0,020	0,008	2,44	0,017
ДАД исходно	-0,028	0,014	-2,05	0,04

Уравнение регрессии, построенное для расчета уровня ЛПВП в плазме крови в конце наблюдения, высоко достоверно ( $R^2=0,208$ ;  $F(5,76)=5,249$ ;  $p=0,0003$ ) и описывает 20,8% общей дисперсии переменной. Как видно из таблицы 3, уровень ЛПВП в конце наблюдения находится в положительной зависимости от уровня общего витамина D в плазме крови и факта приема холекальциферола в течение года (коэффициент  $b$  положительный). Положительная динамика уровня 25(ОН)D в плазме крови в течение периода наблюдения может способствовать незначительному снижению уровня ЛПВП (коэффициент  $b$  отрицательный, но абсолютная величина его низкая), что подчеркивает позитивное влияние стабильного уровня 25(ОН)D в плазме крови.

**Таблица 3.** – Характеристики коэффициентов для независимых переменных, включенных в модель оценки уровня ЛПВП при повторном обследовании

Факторы	b	Std.Err. of b	t(76)	p
Intercept	0,750	0,262	2,86	0,005
Возраст	0,010	0,004	2,62	0,01
25(ОН)D повторно	0,006	0,003	2,19	0,03
ИМТ	-0,008	0,005	-1,63	0,1
Прием холекальциферола в течение года, Да/нет	0,124	0,062	1,99	0,05
Динамика 25(ОН)D в плазме крови	-0,003	0,002	-1,27	0,2

Еще более статистически убедительны характеристики уравнения регрессии для оценки динамики уровня ЛПВП ( $R^2=0,690$ ;  $F(5,76)=31,114$ ;  $p=1,8*10^{-18}$ ). Полученная модель описывает 69% общей дис-

персии переменной динамики ЛПВП. Как видно из таблицы 4, динамика уровня ЛПВП положительно ассоциирована с высоким уровнем 25(ОН)D в плазме крови и фактом приема холекальциферола на протяжении наблюдения.

**Таблица 4.** – Характеристики коэффициентов для независимых переменных, включенных в модель для оценки годовой динамики уровня ЛПВП

	b	Std.Err. - of b	t(75)	p
Intercept	0,798	0,300	2,67	0,009
ЛПВП исходно	-1,028	0,081	-12,73	0,0001
Возраст	0,010	0,004	2,57	0,01
25(ОН)D повторно	0,006	0,003	2,20	0,03
ИМТ	-0,008	0,005	-1,65	0,1
Прием холекальциферола, Да/нет	0,122	0,063	1,95	0,05
Динамика 25(ОН)D в плазме крови	-0,003	0,002	-1,29	0,2

Уравнение регрессии, построенное для расчета коэффициента атерогенности при повторном обследовании высоко достоверно ( $R^2=0,209$ ;  $F(5,76)=8,149$ ;  $p=0,00009$ ) и описывает 20,9% общей дисперсии зависимой переменной. Независимые переменные, включенные в модель, представлены в табл. 5. Как видно из представленных данных, коэффициент атерогенности отрицательно связан с исходным уровнем 25(ОН)D в плазме крови и его динамикой, т.е. чем ниже уровень 25(ОН)D в плазме крови, тем выше будет коэффициент атерогенности плазмы.

**Таблица 5.** – Характеристики коэффициентов для независимых переменных, включенных в модель для оценки коэффициента атерогенности при повторном обследовании

	b	Std.Err. - of b	t(75)	p
Intercept	2,863	0,421	6,81	0,000000
АроВ исходно	0,009	0,003	3,66	0,0005
25(ОН)D исходно	-0,031	0,008	-3,82	0,0003
Динамика 25(ОН)D в плазме крови	-0,014	0,005	-2,74	0,008

Таким образом, стабильно высокий уровень 25(ОН)D в плазме крови и длительный прием холекальциферола оказывают положительное влияние на уровень общего холестерина, уровень ЛПВП и их динамику, коэффициент атерогенности плазмы крови, тем самым поддерживая антиатерогенный потенциал плазмы.

Уровень Аро В отражает количество всех атерогенных частиц в плазме крови, поэтому считается более точным маркером атерогенного потенциала плазмы, нежели уровень ЛПНП. В то же время уровень Аро А отражает содержание антиатерогенных частиц в плазме крови. Соотношение Аро В/Аро А на том же основании является более точным маркером, предсказывающим сердечно-сосудистые осложнения, нежели другие биохимические параметры. В эпидисследовании INTERHEART

было установлено, что увеличение величины этого соотношения свыше единицы является главным предиктором развития инфаркта миокарда.

Статистические характеристики регрессионного уравнения для оценки уровня Аро А1 в конце периода наблюдения ( $R^2 = 0,202$ ;  $F(7,74) = 3,934$ ;  $p = 0,001$ ) свидетельствуют, что модель высоко достоверна и описывает 20,2% общей дисперсии зависимой переменной. Как видно из представленных в табл. 6 данных, уровень Аро А1 позитивно ассоциирован с высоким уровнем 25(OH)D в плазме крови при повторном исследовании.

**Таблица 6.** – Характеристики коэффициентов для независимых переменных, включенных в модель для оценки Аро А1 при повторном обследовании

Факторы	b	Std.Err. - of b	t(75)	p
Intercept	163,44	37,85	4,32	0,00005
25(OH)D повторно	0,44	0,142	3,09	0,003
ЛПВП исходно	-14,29	6,166	-2,32	0,02
ДАД исходно	-1,39	0,424	-3,27	0,002
САД исходно	0,72	0,244	2,94	0,004
АпоВ/АпоА исходно	-14,29	10,25	-1,39	0,17

Уравнение регрессии, построенное для оценки динамики Аро А1 ( $R^2 = 0,729$ ;  $F(7,74) = 28,2$ ;  $p = 1,97 \cdot 10^{-19}$ ), описывает 72,9% общей дисперсии переменной d Аро А1. Как и содержание Аро А1 в крови, при повторном обследовании динамика уровня Аро А1 также позитивно ассоциирована с высоким уровнем 25(OH)D в конце периода наблюдения (таблица 7).

**Таблица 7.** – Характеристики коэффициентов для независимых переменных, включенных в модель для оценки динамики Аро А1

Факторы	b	Std.Err. - of b	t(75)	p
Intercept	166,68	42,69	3,91	0,0002
АроА1 исходно	-1,02	0,09	-11,25	0,000000
25(OH)D повторно	0,44	0,14	3,08	0,003
ЛПВП исходно	-13,88	6,66	-2,08	0,04
ДАД исходно	-1,39	0,43	-3,25	0,002
САД исходно	0,72	0,25	2,91	0,005
АроВ/АроА исходно	-15,14	11,49	-1,32	0,19
Возраст	0,47	0,32	1,49	0,14

Уравнение регрессии, построенное для оценки уровня Аро В в конце периода наблюдения ( $R^2 = 0,250$ ;  $F(7,74) = 5,496$ ;  $p = 0,00009$ ), описывает 25% общей дисперсии зависимой переменной. Представленные в табл. 8 данные свидетельствуют о том, что уровень Аро В отрицательно ассоциирован с приемом холекальциферола.

Уравнение регрессии, построенное для оценки величины соотношения Аро В/Аро А1 при повторном обследовании ( $R^2 = 0,254$ ;  $F(7,74) = 7,901$ ;  $p = 0,00002$ ), описывает 25% общей дисперсии зависимой переменной. Величина соотношения Аро В/Аро А1 в конце наблюдения отрицательно ассоциирована с

**Таблица 8.** – Характеристики коэффициентов для независимых переменных, включенных в модель для оценки уровня Аро В при повторном обследовании

Факторы	b	Std.Err. - of b	t(75)	p
Intercept	30,43	46,41	0,66	0,51
АпоВ/АпоА исходно	59,28	14,67	4,04	0,0001
25(OH)D исходно	-0,70	0,22	-3,15	0,002
САД исходно	0,82	0,30	2,75	0,008
Прием холекальциферола в течение года, Да/нет	-12,42	6,23	-1,99	0,05
ДАД исходно	-0,79	0,54	-1,47	0,14
АроА1 исходно	0,16	0,11	1,45	0,15

приемом холекальциферола и уровнем 25(OH)D при повторном обследовании и положительно – с динамикой 25(OH)D в плазме крови (таблица 9). Таким образом, прием холекальциферола и стабильно высокий уровень 25(OH)D в плазме крови способствуют снижению величины соотношения Аро В/Аро А1.

**Таблица 9.** – Характеристики коэффициентов для независимых переменных, включенных в модель для оценки величины соотношения Аро В/Аро А1 при повторном обследовании

Факторы	b	Std.Err. - of b	t(75)	p
Intercept	1,007	0,119	8,48	0,000000
АпоВ/АпоА исходно	0,421	0,105	4,01	0,0001
25(OH)D повторно	-0,008	0,002	-3,49	0,0008
Прием холекальциферола, Да/нет	-0,123	0,051	-2,40	0,02
d 25(OH)D	0,004	0,002	2,27	0,03

Результаты опубликованных на сегодняшний день исследований показывают как положительное, так и отрицательное влияние приема витамина Д на липидный профиль плазмы крови. Последний мета-анализ [19], включивший 12 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных влиянию приема витамина Д на липиды (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) показал достоверное ( $p = 0,02$ ) увеличение уровня ЛПНП 3,23 мг/дл (95% ДИ 0,55–5,90 мг/дл). Статистически значимых связей между уровнями остальных липидов и приемом холекальциферола не установлено. Однако стоит отметить, что ежедневный прием холекальциферола имел место только в 4 из всех приведенных исследований, и только в одном из них – плацебо-контролируемом исследовании на здоровых лицах с ожирением – использовался чистый холекальциферол в дозе 3332 МЕ [23]. В других исследованиях холекальциферол назначался либо в сочетании с кальцием, либо с мультивитаминами. В остальных исследованиях использовались другие препараты витамина Д (эргокальциферол, альфакальцидол), либо другие режимы

дозирования (однократно, раз в две недели). В связи с этим сопоставлять результаты нашего исследования с описанными ранее будет не совсем корректно.

Как указывали авторы мета-анализа [8, 23], ни одно из исследований не было специально разработано для оценки влияния приема витамина D на гиперлипидемию, в качестве критерия включения, и ни одно не было достаточно мощным. Кроме того, по результатам мета-анализа трудно выделить роль низкого уровня 25(OH)D в плазме крови от связи с другими важными факторами ССР, которые сами могут влиять не только на исходный уровень, но и на динамику 25(OH)D в плазме крови при восполнении его дефицита. Крупномасштабное 5-летнее исследование VITAL (Vitamin D and Omega-3 Trial) с включением 20000 практически здоровых лиц началось в 2010 г. Возможно, его результаты помогут найти ответы на некоторые вопросы.

Стоит обратить внимание на результаты исследований *in vitro*, изучавших влияние ЛПНП на макрофаги лиц с диабетом и без-диабета в витамин D-содержащей среде [13]. Макрофаги диабетиков подавляли образование пенистых клеток путем снижения поглощения ЛПНП. Когда рецепторы витамина D (VDR) были удалены в макрофагах лиц с диабетом, ЛПНП вызывали ускоренное формирование пенистых клеток. Это исследование открыло новый механизм, при котором 1,25(OH)2D, активируя VDR, играет ключевую роль в снижении поглощения ЛПНП макрофагами и, соответственно, в развитии атеросклероза у лиц с сахарным диабетом. Регуляция витамином D синтеза ЛПВП может быть обусловлена модуляцией VDR экспрессии гена Apo A1 в гепатоцитах и энтероцитах [22]. Таким образом, сигнальный путь VDR может быть потенциальной мишенью в профилактике ССЗ.

Ранее выдвинуто предположение, что статины могут быть аналогом витамина D, имея схожие с ним плеотропные эффекты [6]. Одно из исследований показало, что применение аторвастатина у лиц с острым коронарным синдромом через 12 месяцев не только достоверно снизило уровень холестерина, но и повысило уровень витамина D в крови [14]. Такой эффект предположительно связан с общим метаболическим путем холестерина и продукцией витамина D из общего их предшественника – 7-дегидрохолестерина. Прием розувастатина в течение всего лишь 8 недель вызвал достоверное ( $p < 0,03$ ) повышение уровня как 25(OH)D, так и 1,25(OH)2D, что, как предположили авторы, может бытьплейотропным эффектом розувастатина, одним из ме-

ханизмов объясняющих снижение им ССР [5].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 56 лиц, имевших нарушения липидного обмена были рандомизированы в 2 группы. Представителям одной группы ( $n=28$ ) дополнительно к статинам был назначен витамин D в дозе 2000 МЕ/сут, вторая группа ( $n=28$ ) вместо витамина получала плацебо. Показатели липидограммы оценивали исходно, через 1, 3 и 6 месяцев лечения. Анализ полученных результатов показал, что прием витамина D привел к повышению уровня 25(OH)D на  $16,3 \pm 11,4$  нг/мл ( $P < 0,001$ ). Через 6 месяцев наблюдения в группе лиц, получавших дополнительно витамин D, по сравнению с группой контроля было достоверное снижение уровней холестерина и триглицеридов. Разница вышеуказанных показателей между группами составила, соответственно, 22,1 мг/дл ( $P < 0,001$ ) и 28,2 мг/дл ( $P < 0,001$ ). Своими результатами авторы подтвердили благоприятное влияние дополнительного приема витамина D на липидный обмен и предположили возможность использования витамина D в качестве адьювантной терапии для пациентов с гиперхолестеринемией [17].

### Выводы

1. Прием холекальциферола в дозе 2000 МЕ в сутки ежедневно на протяжении 3 месяцев и более, сопровождающийся стабильно оптимальным уровнем 25(OH)D в плазме крови, оказывает положительное влияние на липидный спектр плазмы крови у лиц с АГ II степени.
2. Длительность приема холекальциферола отрицательно ассоциирована с уровнем общего холестерина.
3. Факт приема холекальциферола положительно ассоциирован с уровнем ЛПВП и их динамикой.
4. Уровень 25(OH)D в плазме крови положительно ассоциирован с содержанием ЛПВП и их динамикой.
5. Коэффициент атерогенности отрицательно ассоциирован с исходным уровнем 25(OH)D в плазме крови и его динамикой.
6. Уровень Apo A1 и его динамика положительно ассоциирована с содержанием 25(OH)D в плазме крови.
7. Уровень Apo B отрицательно ассоциирован с приемом холекальциферола.
8. Соотношение Apo B/Apo A1 отрицательно ассоциировано с приемом холекальциферола и уровнем 25(OH)D в плазме крови.
9. Соотношение Apo B/Apo A1 положительно ассоциировано с динамикой 25(OH)D в плазме крови.

### Литература

1. Метод использования холекальциферола в комплексной терапии артериальной гипертензии у женщин в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах для коррекции дефицита/недостаточности витамина D: инструкция по применению, утвержденная 17.10.2014 г. / Л. В. Янковская [и др.] // МЗ РБ (регистрационный номер 099-0914). – 2014.
2. Национальные рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике // А. Г. Мрочек, И. Ю. Коробко, Т. А. Нечесова [и др.] // Минск. – 2010. – 20 с.
3. Национальные рекомендации. Артериальная гипертензия: диагностика, лечение, профилактика //

### Literatura

1. Metod ispol'zovanija holekal'ciferola v kompleksnoj terapii arterial'noj gipertenzii u zhenshhin v premenopauzal'nom i rannem postmenopauzal'nom periodah dlja korrekcii deficita/nedostatochnosti vitamina D: instrukcii po primeneniju utverzhdennoj 17.10.2014g. / L. V. Jankovskaja [i dr.] // MZ RB (registracionnyj nomer 099-0914), [i dr.] – 2014.
2. Nacional'nye rekomendacii po profilaktike serdechnosudistyh zabolevanij v klinicheskoj praktike // A. G. Mrochek, I. Ju. Korobko, T. A. Nechesova [i dr.] // Minsk. – 2010. – 20 s.
3. Nacional'nye rekomendacii. Arterial'naja gipertenzija: diagnostika, lechenie, profilaktika // A. G. Mrochek, G. I. Sidorenko, V. P. Podpalov [i dr.] // Minsk. – 2010. – 52 s.
4. Povoroznjuk, V. V. Znachenie vitamina D v patogeneze

А. Г. Мрочек, Г. И. Сидоренко, В. П. Подпалов [и др.] // Минск. – 2010. – 52 с.

4. Поворознюк, В. В. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / В. В. Поворознюк, В. А. Снежицкий, Л. В. Янковская [и др.] // Журнал ГрМУ. – 2015. – № 2. – С. 6–14.

5. Bunyamin, Y. Increased Levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins / Y. Bunyamin, T. E. Derun, C. Hicran [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2009 – № 23 – P. 295–299.

6. Grimes, D. S. Are statins analogues of vitamin D / D. S. Grimes // *Lancet.* – 2006. – № 368. – P. 83–86.

7. Holick, M. F. Vitamin D deficiency / M. F. Holick // *New Engl J Med.* – 2007. – № 357. – P. 266–281.

8. Jorde, R. Vitamin and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids / R. Jorde, G. Grimnes // *Prog Lipid. – Res.* 2011. – Oct., №50(4). – P. 303–12.

9. Jorde, R. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile / R. Jorde [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol.64, №12. – P.1457–1464.

10. Mancia, G. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013 / G. Mancia. [et al.] // *Journal of Hypertension Volume 31 Number 7 July.* – 2013. – P. 1281–1357.

11. Martins, D. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the third national health and nutrition examination survey / D. Martins, M. Wolf, D. Panet [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2007. – № 167. – P. 1159–65.

12. Miettinen, M. E. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D with Lifestyle Factors and Metabolic and Cardiovascular Disease Markers: Population-Based Cross-Sectional Study (FIN-D2D) / M.E. Miettinen [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9, №7. – e100235.

13. Oh, J. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus / J. Oh, S. Weng, S.K. Felton [et al.] // *Circulation.* – 2009. – № 120. – P. 687–698.

14. Perez-Castrillon, J.L. Effects of atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease / J.L. Perez-Castrillon, G. Vega, L. Abad [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2007. – № 99. – P. 903–905.

15. Perkovic, V. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells / V. Perkovic, T.D. Hewitson, K.J. Kelynack [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2003. – № 26. – P. 27–33.

16. Pludowski, P. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pludowski [et al.] // *Endokrynol Pol.* – 2013. – № 64. – R. 319–327.

17. Qin, X. F. Effects of vitamin D on plasma lipid profiles in statin-treated patients with hypercholesterolemia: A randomized placebo-controlled trial / X. F. Qin [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2014. – May 2. – pii: S0261-5614(14)00125-3.

18. Verdoia, M. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease / M. Verdoia [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol.44, №7. – P. 634–642.

19. Wang, H. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Wang, N. Xia, Y. Yang, D. Q. Peng // *Lipids Health Dis.* – 2012 – № 20 – P. 11–42.

serdechno-sosudistyh zabojevanij / V. V. Povoroznjuk, V. A. Snezhickij, L. V. Jankovskaja [i dr.] // *Zhurnal GrMU.* – 2015. – № 2. – S. 6–14

5. Bunyamin, Y. Increased Levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins / Y. Bunyamin, T. E. Derun, C. Hicran [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2009 – № 23 – P. 295–299

6. Grimes, D. S. Are statins analogues of vitamin D / D. S. Grimes // *Lancet.* – 2006. – № 368. – P. 83–86.

7. Holick, M. F. Vitamin D deficiency / M. F. Holick // *New Engl J Med.* – 2007. – № 357. – P. 266–281

8. Jorde, R. Vitamin and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids / R. Jorde, G. Grimnes // *Prog Lipid. – Res.* 2011. – Oct., №50(4). – P. 303–12.

9. Jorde, R. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile / R. Jorde [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol.64, №12. – P.1457–1464.

10. Mancia, G. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013 / G. Mancia. [et al.] // *Journal of Hypertension Volume 31 Number 7 July.* – 2013. – P. 1281–1357.

11. Martins, D. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the third national health and nutrition examination survey / D. Martins, M. Wolf, D. Panet [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2007. – № 167. – P. 1159–65.

12. Miettinen, M. E. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D with Lifestyle Factors and Metabolic and Cardiovascular Disease Markers: Population-Based Cross-Sectional Study (FIN-D2D) / M. E. Miettinen [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9, №7. – e100235.

13. Oh, J. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus / J. Oh, S. Weng, S. K. Felton [et al.] // *Circulation.* – 2009. – № 120. – P. 687–698.

14. Perez-Castrillon, J. L. Effects of atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease / J. L. Perez-Castrillon, G. Vega, L. Abad [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2007. – № 99. – P. 903–905.

15. Perkovic, V. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells / V. Perkovic, T. D. Hewitson, K. J. Kelynack [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2003. – № 26. – P. 27–33.

16. Pludowski, P. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pludowski [et al.] // *Endokrynol Pol.* – 2013. – № 64. – R. 319–327.

17. Qin, X.F. Effects of vitamin D on plasma lipid profiles in statin-treated patients with hypercholesterolemia: A randomized placebo-controlled trial / X. F. Qin [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2014. – May 2. – pii: S0261-5614(14)00125-3.

18. Verdoia, M. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease / M. Verdoia [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol.44, №7. – R. 634–642.

19. Wang, H. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Wang, N. Xia, Y. Yang, D.Q. Peng // *Lipids Health Dis.* – 2012 – № 20 – R. 11–42.

20. Wang, L. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies / L. Wang, Y. Song, J. E. Manson [et al.] // *Circ Cardiovasc*

20. Wang, L. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies / L. Wang, Y. Song, J. E. Manson [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2012. – Nov., № 5(6.) – P. 819-29.
21. Wang, T. J. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease / T. J. Wang, M. J. Pencina, M. J. Booth [et al.] // *Circulation*. – 2008. – № 117. – P. 503-511
22. Wehmeier, K. R. Differential regulation of apolipoprotein A-I gene expression by vitamin D receptor modulators / K. R. Wehmeier, A. Mazza, S. Hachem [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. – 2008 – Feb., № 1780(2). – P. 264-73.
23. Zittermann, A. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers / A. Zittermann, S. Frisch, H. K. Berthold [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2009. – № 89(5). – P. 1321-1327.
24. Zittermann, A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease / A. Zittermann // *Prog Biophys Mol Biol*. – 2006. – № 92. – P. 39–48.
- Qual Outcomes. – 2012. – Nov., № 5(6.) – R. 819-29.
21. Wang, T. J. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease / T. J. Wang, M. J. Pencina, M. J. Booth [et al.] // *Circulation*. – 2008. – № 117. – R. 503-511
22. Wehmeier, K. R. Differential regulation of apolipoprotein A-I gene expression by vitamin D receptor modulators / K. R. Wehmeier, A. Mazza, S. Hachem [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. – 2008 – Feb., № 1780(2). – R. 264-73.
23. Zittermann, A. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers / A. Zittermann, S. Frisch, H. K. Berthold [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2009. – № 89(5). – R. 1321-1327.
24. Zittermann, A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease / A. Zittermann // *Prog Biophys Mol Biol*. – 2006. – № 92. – R. 39–48.

### POSITIVE EFFECTS OF CHOLECALCIFEROL SUPPLEMENTATION ON PLASMA LIPID LEVELS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

<sup>1</sup>Yankouskaya L. V., <sup>1</sup>Snezhitskiy V. A., <sup>1</sup>Lyalikov S. A., <sup>2</sup>Pludowski P.,  
<sup>3</sup>Semyachkina-Glushkovskaya O. V.

<sup>1</sup>Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

<sup>2</sup>The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

<sup>3</sup>Saratov State University, Saratov, Russia

*The aim of our study was to assess the effects of vitamin D supplementation on lipid profile in patients with arterial hypertension (AH). Material and methods. A randomized, prospective, cohort, single-center study of 115 individuals with stage II AH (50.9±7.3 years) was performed. The duration of the follow-up was 15.8±1.8 months. 43 individuals did not receive cholecalciferol, 72 received cholecalciferol at the daily dose of 2000 IU from 3 to 12 months. By means of regression analysis we determined that intake of cholecalciferol and stably high level of serum 25(OH)D were positively correlated ( $p<0,05$ ) with increased level of HDL, Apo A1, as well as with the dynamics of these values and negatively correlated ( $p<0,05$ ) with the levels of TC, AI, Apo B, Apo B/Apo A1. Thus, intake of cholecalciferol and stably high level of serum 25(OH)D have a positive effect on lipid profile in patients with AH.*

**Key words:** 25-hydroxy-vitamin D, cholecalciferol, lipids, arterial hypertension

Адрес для корреспонденции: e-mail: yankovliuda@yandex.ru

Поступила 07.09.2015