УДК 616.12-005.4-06:616.391:577.161.2
DOI http://doi.org/10.30978/CEES-2022-4-61

Роль вітаміну D у розвитку, перебігу та лікуванні артеріальної гіпертензії

В. Є. Кондратюк, А. П. Тарасюк

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Нині вітамін D розглядають не лише як вітамін, а й як жиророзчинний стероїдний гормон, який бере участь у формуванні та розвитку кістково-м'язової системи і кальцієво-фосфорному метаболізмі. Він регулює всмоктування кальцію в тонкій кишці, підтримує структурну цілісність та скоротливу активність м'язів. Вітамін D існує у вигляді кількох сполук, що відрізняються як за хімічною будовою, так і за біологічною активністю. Двома найважливішими формами вітаміну D є ергокальциферол (вітамін D_2), який надходить в організм з продуктами харчування, та холекальциферол (вітамін D_3), який також синтезується ендогенно [1].

Низький рівень або дефіцит вітаміну D набувають поширення у світі. Декілька досліджень у галузі фундаментальних наук та клінічних досліджень виявили сильний зв'язок дефіциту вітаміну D з різними найпоширенішими хронічними та гострими захворюваннями. Велика кількість спостережень демонструє патофізіологічний зв'язок вітаміну D з енергетичним гомеостазом, регуляцією імунної та ендокринної систем. Дефіцит вітаміну D розглядають як одну з причин підвищення артеріального тиску (АТ) [2]. Результати нещодавно проведених великих досліджень свідчать, що близько 40 % європейців мають дефіцит вітаміну D, 13 % — тяжкий дефіцит [3].

Найкращим маркером для оцінки статусу вітаміну D вважають сироватковий рівень 25(OH)D, який надійно відображує вільні фракції метаболітів вітаміну D, незважаючи на те, що теоретично біодоступні фракції можуть бути клінічно інформативнішими [4]. Цей показник використовують для оцінки дефіциту вітаміну D (< 50 нмоль/л, або 20 нг/мл) і тяжкого дефіциту вітаміну D (< 30 нмоль/л, або 12 нг/мл). Згідно з оцінкою поширеності цих станів у розвинених країнах, вона становить 24,0 та 5,9 % відповідно у США, 37,0 і 7,4 % — у Канаді, 4,0 та 13,0 % — у країнах Європи) [5—8].

Мета роботи — систематизувати дані щодо ролі вітаміну D та його дефіциту в розвитку, перебігу та лікуванні артеріальної гіпертензії.

АНАЛІЗ ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ

Проаналізовано результати досліджень впливу вітаміну D на основні етіологічні та патогенетичні аспекти артеріальної гіпертензії (АГ).

Епідеміологія артеріальної гіпертензії

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кожна третя доросла людина в світі має підвищений АТ — стан, який є причиною близько половини випадків смерті від інсульту та серцевих захворювань. Систолічний артеріальний тиск (САТ) ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) ≥ 80 мм рт. ст. є пороговими значеннями, запропонованими Американською асоціацією кардіологів для визначення терміну АГ. Однак за Глобальними рекомендаціями Міжнародного товариства з АГ граничними показниками АТ є 140 мм рт. ст. для САТ ≥ 90 мм рт. ст. для ДАТ [9].

Артеріальна гіпертензія є одним з найважливіших чинників ризику глобальної смертності та захворю-

Кондратюк Віталій Євгенович, д. мед. н., проф., зав. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4891-2338; **Тарасюк Аліна Павлівна,** аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-0079-232X

© *2022* Автори • Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

ваності, що тісно пов'язана з такими неінфекційними захворюваннями, як атеросклероз, кардіоміопатія і гострий інфаркт міокарда. Вона підвищує ризик інсульту, інфаркту та хронічної ниркової недостатності, що зумовлює велике економічне навантаження на суспільство [10]. Поширеність АГ варіює в різних регіонах і може залежати від демографічних чинників, таких як вік, раса, стать і соціально-економічний статус [11].

Надзвичайно важливою ця проблема залишається для України. Так, за даними дослідження STEPS 2019 р., третина населення України (34,8 % серед опитаних) має підвищений АТ чи АГ або приймає антигіпертензивні препарати. Частка населення з підвищеним АТ різко зростає з віком. Так, якщо у віковій групі 18—29 років вона становить 12,7 %, то у віковій групі 60—69 років збільшується до 71,1 %. Серед осіб з підвищеним АТ в Україні знають про наявність захворювання 63,4 %, лікуються — лише 37,5 %. Ефективність лікування не перевищує 14,2 %.

Такі модифіковані і немодифіковані чинники ризику, як вік, стать, генетичні чинники, високе споживання натрію, низьке споживання калію, ожиріння, відсутність фізичної активності та нездорове харчування, беруть активну участь у підвищенні АТ і подальшому розвитку АГ [12]. Нещодавно припустили, що причиною підвищення АТ може бути дефіцит вітаміну D [13].

Метаболізм вітаміну D

Протягом багатьох десятиліть вітамін D розглядали як антирахітичний вітамін, а поняття «рахіт» і «гіповітаміноз D» були синонімами. У 1970-х у дослідженнях було встановлено, що вітамін D_3, який утворюється в шкірі під впливом ультрафіолетових променів типу B, зазнає в організмі перетворення з утворенням великої кількості активних метаболітів [14]. Основні процеси біотрансформації вітаміну D відбуваються у печінці та нирках. Вітамін D_3 також надходить з їжею та лікарськими препаратами, транспортується в печінку, де піддається гідроксилюванню. У купферівських клітинах печінки під впливом мембранного ферменту сімейства цитохрому P450 25-гідроксилази (CYP2R1) холекальциферол перетворюється на перший активний метаболіт — 25(OH)D (25-гідроксиколекальциферол, або кальцидіол) — основну транспортну форму вітаміну. У цій реакції задіяні також інші ізоферменти цитохрому P-450 — CYP2C9 і CYP2D6. Вітамін D_2 надходить в організм переважно з їжею і також трансформується в печінці з утворенням 25(OH)D [15].

Процес утворення 25(OH)D у печінці може порушуватися у разі незрілості органів травлення, при хронічних захворюваннях кишківника та печінки, синдромі мальабсорбції, холестазі. Утворення метаболіту може знижуватися при генетично детермінованому порушенні активності 25-гідроксилаз, прийомі лікарських препаратів (протисудомних препаратів, глюкокортикоїдів, рифампіцину), які конкурують за зв'язок з конвертувальним ферментом. У таких випадках може розвинутися рахіт, спричинений зазначеними порушеннями, тобто ендогенний вітамін-D-дефіцитний рахіт (печінковий рахіт).

У нирках за участю 1α-гідроксилази (CYP27B1) з 25(OH)D утворюється головний метаболіт вітаміну D — кальцитріол (1,25(OH)2D). Його синтез залежить від стану функцій нирок (знижується при хронічній хворобі нирок), рівня паратиреоїдного і статевих гормонів (естрогенів, андрогенів), кальцитоніну, пролактину, гормону росту, фактора росту фібробластів та концентрації у крові кальцію і фосфору. Утворення 1,25(OH)2D пригнічують деякі лікарські засоби, зокрема протиепілептичні та глюкокортикостероїди.

Ефекти вітаміну D реалізуються за його взаємодії з рецепторами (vitamin D receptor, VDR). Установлено, що майже всі тканини та клітини в організмі людини мають VDR, багато з них також виявляють активність CYP27B1, тобто здатність генерувати 1,25(OH)2D у позаниркових тканинах. Окрім класичного шляху активації вітаміну D існує периферичний автокринний шлях, який спричиняє синтез кальцитріолу в різних периферичних (нениркових) тканинах. Основна частина щоденного метаболічного пулу 1,25(OH)2D проходить крізь периферичний автокринний шлях [16].

Нині вміст 25(OH)D у крові є загальновизнаним найточнішим індикатором рівня вітаміну D в організмі. Відповідно до останньої класифікації, прийнятої Інститутом медицини (Institute of Medicine, США) та Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee, США), установлено такі градації рівня вітаміну D у сироватці крові дітей і дорослих [17]:

- дефіцит вітаміну D — до 20 нг/мл, або 50 нмоль/л;
- недостатність вітаміну D — від 21 до 29 нг/мл, або від 50,1 до 74,9 нмоль/л;
- достатній рівень вітаміну D — понад 30 нг/мл, або 75 нмоль/л;
- інтоксикація вітаміном D — понад 150 нг/мл, або 375 нмоль/л.

Частота дефіциту вітаміну D, як і більшості соматичних захворювань, збільшується з віком і належить до вік-асоційованих станів. Велика кількість публікацій свідчить про пандемію дефіциту вітаміну D у світі та зокрема в Україні. Епідеміологічні дослідження, проведені у 18 країнах, розташованих на різних широтах, зафіксували високі показники недостатності та дефіциту вітаміну D. Частота дефіциту вітаміну D відрізняється у різних країнах і залежить від багатьох чинників: культурно-історичних традицій, особливостей метаболізму вітаміну D в осіб різних національностей та глобалізації населення (можливість жителів приполярних областей частіше відпочивати у тропіках порівняно з населенням приекваторіальних країн з менш активним способом життя, прийнятим в індустріалізованих державах) [17]. Проведене у 2007 р. у Німеччині дослідження серед дорослого населення виявило, що середній рівень 25(OH)D був навіть нижчим, ніж в американській популяції, та становив < 45 нмоль/л як у жінок, так і у чоловіків. Жінки з низьким рівнем 25(OH)D частіше мали АГ та серцево-судинні захворювання. У чоловіків, які отримували лікування вітаміном D, при збільшенні в сироватці концентрації 25(OH)D на 10 нг/мл спостерігалося зниження рівня САТ і ДАТ на 7 мм рт. ст. (відношення шансів (ВШ) 0,97) [18]. У 2010 р. у США ретроспективно проаналізовано 41 504 історії хвороби пацієнтів, у яких визначено концентрацію вітаміну D у сироватці крові. Значення ≤ 30 нг/мл мали 63,6 % пацієнтів незалежно від статі та віку. У 2009 р. проведено обсерваційне дослідження ризику виникнення серцево-судинної патології залежно від рівня вітаміну D. Автори виявили, що кардіоваскулярна смертність нижча в групі пацієнтів із рівнем 25(OH)D > 40 нг/мл порівняно з рівнем < 10 нг/мл [13].

Патофізіологічна роль вітаміну D у регуляції артеріального тиску

Як при дефіциті вітаміну D, так і за порушення функцій VDR, можуть розвиватися різні захворювання. Понад 11 тис. генів, що контролюють багато ключових механізмів, таких як метаболізм, адгезія клітин, диференціація тканин і ангіогенез, визначено як мішені для VDR. Експресія рецептора вітаміну D та його генетичний поліморфізм характеризуються варіабельністю у різних популяціях та залежать від віку і статі. Поліморфізм VDR пов'язаний із низкою захворювань [19].

Активовані VDR зв'язуються з чутливими до вітаміну D елементами з утворенням гетеродимеру, який може прямо чи опосередковано регулювати експресію близько 3 % геному людини [20]. Деякі ліганди VDR мають значну терапевтичну ефективність. Відомі можливості терапевтичного застосування лігандів VDR при ревматоїдному артриті, псоріазі, остеопорозі, лейкемії, новоутвореннях, розсіяному склерозі, трансплантації органів. З огляду на це розроблено фармацевтичні підходи до відновлення функцій VDR (застосування антиоксиданту ресвератролу, флавоноїду кверцетину, ефірних олій (імбир, куркумін), цинку та парикальцитолу) [20].

Наведені дані дають підставу для висновку: функціонування всіх клітин організму неможливе без вітаміну D.

Не менш значущу активність має вітамін-D-зв'язувальний білок — основний транспортний білок для метаболітів вітаміну D. Цей багатофункціональний білок відіграє важливу роль у регуляції вродженої імунної системи — захищає організм від наслідків пошкодження клітин при ішемії тканини, запаленні або механічному пошкодженні. Його активність підвищується при цукровому діабеті, деяких формах онкологічної патології, епілепсії, синдромах Альцгеймера та Паркінсона [19].

Одним із основних механізмів впливу вітаміну D на рівень АТ є взаємодія з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (РААС). Так, у 2002 р. Y. C. Li та співавт. провели дослідження *in vivo* експресії реніну у VDR-нульових мишей [21]. Мишей дикого типу (n = 9) порівнювали з VDR-нульовими мишами (n = 8). Мишам створили оптимальні умови для росту. У віці 2 міс їх перевели на спеціальну дієту на 5 тиж, щоб нормалізувати рівень кальцію в плазмі. Після цього вимірювали АТ під анестезією, аналізували експресію реніну і активність ангіотензину II. Цікаво, що аналізи виявили значно вищі (> 20 мм рт. ст.) ДАТ і САТ у мишей з нульовим VDR порівняно з мишами дикого типу. Зареєстровано значно (в 3,5 разу) вищу експресію реніну та в 2,5 разу більшу сироваткову концентрацію ангіотензину II у VDR-нульових мишей порівняно з мишами дикого типу [21]. Для дослідження прямого впливу активного вітаміну D на синтез реніну інша група мишам дикого типу виконали п'ять ін'єкцій 30 пмоль 1,25(OH)$2D_3$ протягом трьох днів поспіль. Виявилося, що застосування 1,25(OH)$2D_3$ спричинило 50 % зниження мРНК реніну порівняно з контрольною групою. Разом ці результати вказують на важливість вітаміну D як ефективного супресора синтезу реніну.

Щоб з'ясувати молекулярні шляхи, що лежать в основі пригнічувальної дії вітаміну D на транскрип-

цію реніну, проаналізовано специфічні юкстагломерулярні пухлинні клітини As4.1 з нирок мишей [22]. У клітинах As4.1 шлях циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ)/протеїнкінази А бере активну участь у транскрипції проренін-мРНК. GαS-зв'язаний білок активує аденілатциклазу (АЦ), яка перетворює аденозинтрифосфат (АТФ) на цАМФ. Підвищений рівень цАМФ активує протеїнкіназу А (PKA). Потім каталітична субодиниця PKA переміщується до ядра, де фосфорилює білок, що зв'язує елемент відповіді цАМФ (CREB). Згодом CREB зв'язується зі своїм елементом відповіді (CRE) у промоторній ділянці гена *Ren1C*. Інші коактиватори CBP і p300 рекрутуються для формування комплексу CREB-CBP-CRE, який сприяє транскрипції генів проренін-мРНК.

Варто уваги, що 1,25(OH)2D_3-лігандований VDR може безпосередньо взаємодіяти із CREB, щоб припинити його зв'язування із CRE. Ймовірно, ці дії відбуваються без гетеродимеризації лігандованого VDR до RXR. Таким чином, вважається, що вищі рівні вітаміну D у плазмі можуть пригнічувати утворення реніну в юкстагломерулярних клітинах [22]. Однак інше дослідження показало, що зменшення вмісту реніну у мишей з VDR-нокаутом не призводить до зниження АТ [23]. Отже, в потенційному зниженні АТ вітаміном D має бути залучено більше механізмів.

Місцева ренін-ангіотензинова система (РАС) розташована в кількох тканинах (серце, судини, нирки, легені, надниркові залози і нервова система) [24]. Вона контролює серцево-судинні, ниркові та надниркові функції, які регулюють АТ, вміст рідини в організмі та стан електролітів. Відомо, що РАС серця активується в моделях серцевого тиску-перевантаження та гіпертензії у щурів, і відіграє автокринно-паракринну роль у розвитку гіпертрофії серця. У мишей з дефіцитом VDR розвивається АГ, що супроводжується збільшенням маси серця. Це свідчить про ефекти від активації системної РАС [24].

Вітамін D бере участь у захисті серцево-судинної системи, але лише у кількох дослідженнях вивчали вплив VDR на атеросклероз. Макрофаги експресують усі компоненти РАС, тому залучені в процес розвитку атеросклерозу. Показано, що макрофаги в атеросклеротичних бляшках містять ангіотензин II [25]. В іншому дослідженні виявлено, що передача сигналів VDR макрофагів, частково шляхом пригнічення місцевої РАС, пригнічує процес атеросклерозу в мишей [26].

Антиатеросклеротична роль передачі сигналу VDR у лейкоцитах/макрофагах і принаймні частина антиатеросклеротичного механізму полягає в блокуванні активації локальної РАС у макрофагах і всередині атеросклеротичного ураження. Таким чином, слід провести вивчення переваг вітаміну D та його аналогів при атеросклерозі як у доклінічних, так і в клінічних дослідженнях.

Внутрішньониркова РАС є ключовим чинником у пошкодженні нирок. Дефіцит вітаміну D активує місцеву РАС у нирках, що спричиняє пошкодження нирок [27]. Відомо, що вітамін D є негативним регулятором РАС, пригнічуючи експресію реніну [21]. Показано, що дефіцит вітаміну D може індукувати профіброзні чинники і активувати фіброзний каскад. Ці опосередковані РАС ефекти не залежать від підвищення АТ. Крім того, існує місцева РАС у кістці, яка бере участь у метаболізмі кісткової тканини. Нещодавнє дослідження продемонструвало, що 1,25(OH)2D_3 впливає на кістковий метаболізм, знижуючи місцеву кісткову РАС у моделі мишей з остеопорозом, спричиненим глюкокортикоїдами [28]. Вітамін D впливає на місцеву РАС підшлункової залози та поліпшує секреторну функцію β-клітин. Дослідження на мишах з абляцією рецептора вітаміну D виявило активацію острівцевої РАС. Застосування кальцитріолу показало сприятливий вплив на активацію РАС за високого вмісту глюкози. Крім того, виявлено позитивний ефект кальцитріолу на підвищення секреторної відповіді β-клітин острівців на глюкозу [29].

Експериментальні дослідження на тваринах показали, що дефіцит вітаміну D є ключовим чинником при різних хронічних захворюваннях. Він впливає на місцеві РАС у різних тканинах. Дефіцит вітаміну D є важливою проблемою для здоров'я. Майбутні дослідження мають сприяти розробці клінічних рекомендацій щодо прийому добавок вітаміну D, необхідних для досягнення адекватного його рівня в осіб з ризиком розвитку АГ та інших серцево-судинних і ендокринних захворювань, легеневого фіброзу, остеопорозу тощо.

Одним із важливих механізмів впливу вітаміну D на АТ є гомеостаз кальцію разом з паратиреоїдним гормоном (ПТГ). Доведено, що синтез і секреція ПТГ вищі в осіб із дефіцитом вітаміну D. У нирках ПТГ запускає гідроксилювання 25(OH)D до активної форми (1α,25(OH)2D), що поліпшує всмоктування кальцію в кишечнику. Хронічне підвищення рівня ПТГ у сироватці крові збільшує активність остеокластів і виведення кальцію та фосфору із сечею, що негативно впливає на щільність кісток. Низький вміст кальцію в їжі, виснаження скелетних м'язів,

первинний або вторинний гіпертиреоз, хронічна хвороба нирок або неадекватний статус вітаміну D можуть бути незалежними причинами високої концентрації ПТГ у сироватці крові.

Зв'язок між сироватковим рівнем 25(OH)D та максимальним пригніченням секреції ПТГ проаналізовано в кількох дослідженнях. Результати одного дослідження засвідчили, що сироватковий рівень 25(OH)D має бути > 31 нг/мл для пригнічення секреції ПТГ у дорослих осіб з нормальною масою тіла. Для пацієнтів з ожирінням максимальне пригнічення рівня ПТГ спостерігається, якщо концентрація 25(OH)D становить 11,1 нг/мл, тоді як у загальній популяції — 21,7 нг/мл [30].

Вплив вмісту вітаміну D на перебіг артеріальної гіпертензії

Метою досліджень, проведених останніми роками, є виявлення потенційних позитивних результатів застосування вітаміну D у хворих з його дефіцитом і АГ. Використання добавок вітаміну D вивчається при лікуванні ессенціальної АГ, оскільки вони безпечні, добре переносяться пацієнтами та можуть потенційно знизити САТ і ДАТ. Антигіпертензивні переваги вітаміну D можна пояснити пригніченням РААС, запобіганням та зниженням протеїнурії, прямим впливом на ендотеліальні клітини завдяки експресії рецепторів вітаміну D в ендотелії, гладком'язових клітинах судин і серцевих кардіоміоцитах [31].

Одним із перших досліджень потенційного взаємозв'язку дефіциту вітаміну D і АГ було Національне дослідження здоров'я та харчування (NHANES), яке надає інформацію про статистику здоров'я в репрезентативній вибірці населення США. На підставі даних дослідження NHANES III (1988—1994) намагалися вивчити зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та поширеністю артеріальної гіпертензії [32]. У цьому перехресному дослідженні осіб з доступними даними (n = 15 088), розподілили на квартилі відповідно до рівня 25(OH) у сироватці крові: 1-й квартиль (25(OH)D < 21 нг/мл) — 20,46 % АГ, 4-й квартиль (25(OH)D ≥ 37 нг/мл) — 15,10 % (ВШ 1,30 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,13—1,48) з поправкою на расу, стать і вік). Ці дані дослідження NHANES III використано в іншому дослідженні [33], з якого вилучили осіб, які приймали антигіпертензивні препарати. Дані коригували з урахуванням фізичної активності, індексу маси тіла, віку, статі та раси (n = 12 644). Обидва дослідження виявили обернено пропорційну кореляцію між АТ і рівнем 25(OH)D у сироватці крові (p < 0,01).

Результати зазначених досліджень підтверджено у 2015 р. після публікації систематичного огляду доступних обсерваційних досліджень, проведених у 2007—2014 рр. Проаналізовано лише опубліковані дослідження за участю здорових дорослих (n = 90 535) [34]. Порівняння ймовірності АГ залежно від категорії рівня 25(OH)D у сироватці крові виявило ВШ 0,79 (95 % ДІ 0,73—0,87). Це підтверджує гіпотезу про обернено пропорційний зв'язок між АГ і вмістом вітаміну D. Зазначені дослідження характеризувалися великим розміром вибірки та її репрезентативністю. Однак недоліком досліджень була відсутність аналізу впливу рівня вітаміну D на показники артеріального тиску, що спричиняє труднощі при встановленні причинно-наслідкового зв'язку, навіть у разі виявлення сильної кореляції. Крім того, може бути складно виключити можливість обернено пропорційного причинно-наслідкового зв'язку між впливом і результатом.

У метааналіз проспективних досліджень із зазначеної тематики, проведених до 2012 р. [35], залучено дослідження з репрезентативними для популяції вибірками, принаймні одним роком спостереження та без поширеної АГ на початку дослідження (n = 283 537). Визначали рівень 25(OH)D у сироватці крові на початку дослідження (n = 48 633) або оцінювали вміст вітаміну D за споживанням їжі (n = 238 199). Кінцевою точкою вважали АГ. Кумулятивний відносний ризик (ВР) у цьому огляді становив 0,88 (95 % ДІ 0,81—0,97), тобто 12 % зниження ризику розвитку АГ при кожному підвищенні рівня 25(OH)D у сироватці крові на 10 нг/мл [35]. У групі осіб, у яких рівень вітаміну D оцінювали лише за споживанням їжі, ВР становив 1,0 (95 % ДІ 0,95—1,05).

Таким чином, не виявлено жодного зв'язку між споживанням вітаміну D з їжею та ризиком виникнення АГ. Споживання з їжею є джерелом лише 5—20 % вітаміну D та його метаболітів у плазмі, що не дає змоги використовувати споживання їжі як маркер вмісту вітаміну D та може пояснити відсутність обернено пропорційної кореляції в цій групі.

Останніми роками багато епідеміологічних досліджень було спрямовано на визначення зв'язку між концентрацією вітаміну D і АГ, а також впливу добавок вітаміну D на перебіг АГ. Отримані результати є суперечливими. У деяких з досліджень зафіксовано, що зниження рівня вітаміну D значно підвищувало ризик АГ, тоді як інші не виявили тісної асоціації, хоча їх проведено за участю вузьких категорій пацієнтів (чоловіки похилого віку, чоловіків і жінок з Шанхая).

При аналізі подвійного сліпого рандомізованого плацебоконтрольованого дослідження Styrian Vitamin D Hypertension Trial (2011—2014) не задокументовано антигіпертензивного ефекту вітаміну D в осіб з його дефіцитом за 24-годинним моніторуванням АТ, але показано зв'язок між досягнутими концентраціями вітаміну D і АТ, що потребує проведення досліджень серцево-судинної користі вітаміну D у пацієнтів у разі його тяжкого дефіциту [36].

У дослідженні DAYLIGHT [37] вивчали ефект застосування високих (4000 МО/добу) і низьких (400 МО/добу) доз холекальциферолу на показники АТ протягом 6 міс в осіб з дефіцитом вітаміну D. Учасники мали прегіпертензію або АГ на початковому рівні та не приймали антигіпертензивних препаратів. Істотних змін показників АТ в обох групах не зафіксовано. Однак спостерігалося незначне ($p = 0,71$) зниження 24-годинного САТ на 0,8 та 1,6 мм рт. ст. у двох групах відповідно.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні терапевтичних ефектів прийому холекальциферолу в дозі 3000 МО/добу протягом 20 тиж у пацієнтів з АГ [38] установлено відсутність у загальній групі значного зниження 24-годинного АТ порівняно з плацебо. Аналіз результатів у підгрупі осіб з дефіцитом сироваткового 25(OH)D (< 32 нг/мл) на початку дослідження показав значне зниження 24-годинного САТ/ДАТ (на 4/3 мм рт. ст.).

Порівняння ефектів від одноразової внутрішньом'язової ін'єкції холекальциферолу у дозі 50 000 та 100 000 МО в осіб похилого віку [39] показало, що через 8 тиж після лікування у групі, яка отримувала високу дозу холекальциферолу, спостерігалося значне поліпшення показників жорсткості стінки судин порівняно з групою, що отримувала нижчу дозу.

Дослідження впливу високої дози холекальциферолу (100 000 МО кожні 2 міс протягом 6 міс) у пацієнтів з резистентною АГ, які отримували три антигіпертензивних препарати або більше [40], не показало статистично значущого поліпшення САТ або ДАТ через 6 міс лікування.

Цікаві результати отримано у рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні впливу холекальциферолу (2000 МО/добу протягом 6 міс) як «доповнення» до ніфедипіну у пацієнтів з ессенціальною АГ, які проживають у Китаї [41]. Показано, що холекальциферол як «додаткова» добавка сприяє значному зниженню САТ/ДАТ (на 6,2/4,2 мм рт. ст.). У підгруповому аналізі пацієнтів з недостатньою кількістю вітаміну D на початку дослідження виявлено зниження САТ/ДАТ на 7,1/5,7 мм рт. ст. ($p = 0,001$).

Ще в одному дослідженні [42] оцінювали ефекти від додавання холекальциферолу в дозі 50 000 МО/тиж протягом 8 тиж у пацієнтів з АГ та дефіцитом вітаміну D. Установлено, що у групі з дефіцитом вітаміну D 92,7 % осіб досягли нормального його рівня.

Середній АТ знизився в середньому на 3,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$).

У кількох дослідженнях виявлено обернено пропорційний зв'язок між рівнем 25(OH)D і АТ як у здорових осіб, так і у пацієнтів з АГ. Показано, що 25(OH)D обернено пропорційно корелює з ризиком АГ. Інші автори виявили зв'язок між дефіцитом вітаміну D і АТ, а також з гіпотензією під час сну [34].

Проведено клінічне випробування, щоб оцінити роль добавок вітаміну D у пацієнтів з АГ. Сто пацієнтів з гіпертензією (група I) отримували звичайні антигіпертензивні препарати, інші 100 (група II) — додатково вітамін D_3 (33 000 МО кожні 2 тиж протягом 3 міс). Крім САТ і ДАТ, визначали вміст сироваткового кальцію, фосфору, лужної фосфатази, альбуміну, альбумін-скоригованого кальцію ≥ 24-годинний рівень креатиніну в сечі в обох групах до початку лікування та через 3 міс. Показано, що додавання вітаміну D сприяло більшому зниженню САТ [43].

Дослідження за участю 208 темношкірих осіб виявило значне зниження САТ після вживання вітаміну D_3. В іншому рандомізованому контрольованому дослідженні прийом 200 одиниць вітаміну D_3 протягом 16 тиж спричинило зниження САТ і ДАТ порівняно з плацебо [44].

У дослідженні 23 пацієнтів із серцевою недостатністю з дефіцитом 25(OH)D (< 30 нг/мл) зафіксовано, що САТ значно знизився в групі, яка отримувала 4000 МО/добу вітаміну D протягом 6 міс (129,6—122,7 мм рт. ст.) порівняно з групою плацебо. Інші автори призначили 1 мкг перорального парильцитолу протягом 52 тиж 62 пацієнтам із хронічною хворобою нирок і виявили зниження САТ на 4,49 мм рт. ст. у групі, яка приймала вітамін D, і на 3,03 мм рт. ст. — у групі, що отримувала плацебо [45].

Метааналіз показав, що пероральний прийом вітаміну D не мав значного впливу на АТ в осіб з нормальним АТ і дефіцитом вітаміну D, але знижував САТ у пацієнтів віком понад 50 років та осіб з ожирінням. Добавки вітаміну D знижували ДАТ і САТ у пацієнтів з АГ та дефіцитом вітаміну D [46].

В іншому метааналізі виявлено, що прийом пероральних добавок вітаміну D може знизити САТ і ДАТ

у пацієнтів з ессенціальною АГ, але не впливає на рівень АТ в осіб без АГ [47].

Подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження [48], проведене у пацієнтів віком 26—84 роки з ессенціальною АГ та недостатністю вітаміну D (20—30 нг/мл) або його дефіцитом (< 20 нг/мл), установило потенційні переваги прийому добавок вітаміну D при лікуванні ессенціальної АГ у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D — статистично значущий вплив на САТ у перший та другий місяці після застосування (p = 0,004 і p = 0,024 відповідно), тоді як вплив на ДАТ — у перший місяць (p = 0,046), але не у другий (p = 0,885). Не повідомлено про побічні ефекти препарату в обох групах.

Метааналіз епідеміологічних досліджень [49] виявив, що концентрація вітаміну D у сироватці крові обернено пропорційно пов'язана з ризиком АГ у дорослих за типом доза-відповідь як у когортних, так і в перехресних дослідженнях. Таку саму асоціацію встановлено у передгіпертензивний період. У проспективних дослідженнях зниження ризику розвитку АГ на 16 % зафіксоване в учасників з високим рівнем вітаміну D у сироватці крові порівняно з особами з низьким рівнем (ВР 0,84, 95 % ДІ 0,73—0,96). Аналіз дози-відповіді в проспективних дослідженнях показав, що кожне збільшення концентрації вітаміну D у сироватці крові на 25 нмоль/л спричиняло зниження ризику АГ на 5 % (ВР 0,95; 95 % ДІ 0,90—1,00). Виявлено сильну нелінійну залежність між рівнем вітаміну D у сироватці крові і АГ (p < 0,001). У перехресних дослідженнях найвищий та найнижчий рівень сироваткового вітаміну D був пов'язаний з низьким шансом на АГ (ВШ 0,84; 95 % ДІ 0,79—0,90) та передгіпертензією (ВШ 0,75; 0,95 % ДІ 0,68—0,83). Аналіз дози-відповіді в цих дослідженнях показав, що кожне підвищення рівня вітаміну D у сироватці крові на 25 нмоль/л пов'язане зі зниженням шансів на формування АГ на 6 % у всіх популяціях (ВР 0,94; 95 % ДІ 0,90—0,99) і 3 % у дослідженнях з репрезентативними популяціями (ВР 0,97; 95 % ДІ 0,95—0,99).

Отже, дослідження останніх років свідчать про потенційні позитивні результати застосування вітаміну D у хворих з його дефіцитом і АГ.

ВИСНОВКИ

Дефіцит вітаміну D відіграє важливу роль у патогенезі АГ, що може реалізовуватися трьома шляхами. Дослідження показали збільшення продукції реніну і ангіотензину II у мишей, у яких відсутні рецептори вітаміну D. Дефіцит вітаміну D може призвести до гіперпаратиреозу, а оскільки рівень 25(OH)D і паратгормону в сироватці крові обернено пропорційно пов'язані, підвищений вміст паратгормону може спричинити розвиток АГ. Дефіцит вітаміну D може впливати на стан ендотелію судин, атеросклеротичні чинники та погіршувати ендотеліальну функцію. Установлено взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і тяжкістю АГ. Однак слід провести додаткові дослідження, щоб визначити, чи спричиняє низький рівень вітаміну D АГ і чи відіграватимуть позитивну роль в її лікуванні добавки вітаміну D. Потребують уточнення дози замісної терапії у різних груп пацієнтів. Вивчення цих питань сприятиме вдосконаленню схем лікування та профілактики, що позитивно вплине на якість життя пацієнтів.

Конфлікт інтересів. *Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

Участь авторів: *науковий керівник проекту, розробка дизайну дослідження, редагування статті — В. Є. Кондратюк; основний виконавець, пошук літератури, написання статті — А. П. Тарасюк.*

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
2. Bouillon R, Carmeliet G, Lieben L, et al. Vitamin D and energy homeostasis: of mice and men. Nat Rev Endocrinol. 2014 Feb;10(2):79-87. doi: 10.1038/nrendo.2013.226.
3. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr. 2016 Apr;103(4):1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
4. Martucci G, Tuzzolino F, Arcadipane A, et al. The effect of high-dose cholecalciferol on bioavailable vitamin D levels in critically ill patients: a post hoc analysis of the VITdAL-ICU trial. Intensive Care Med. 2017 Nov;43(11):1732-4. doi: 10.1007/s00134-017-4846-5.
5. Schleicher RL, Sternberg MR, Looker AC, et al. National Estimates of Serum Total 25-Hydroxyvitamin D and Metabolite Concentrations Measured by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in the US Population during 2007-2010. J Nutr. 2016 May;146(5):1051-61. doi: 10.3945/jn.115.227728.
6. Sarafin K, Durazo-Arvizu R, Tian L, et al. Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey. Am J Clin Nutr. 2015 Nov;102(5):1044-50. doi: 10.3945/ajcn.114.103689.
7. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr. 2016 Apr;103(4):1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
8. Cashman KD. Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. Calcif Tissue Int. 2020 Jan;106(1):14-29. doi: 10.1007/s00223-019-00559-4.

9. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020 Jun;75(6):1334-57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
10. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2020 Mar 3;141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
11. Oori MJ, Mohammadi F, Norouzi K, Fallahi-Khoshknab M, Ebadi A. Conceptual model of medication adherence in older adults with high blood pressure-an integrative review of the literature. Curr Hypertens Rev. 2019;15(2):85-92. doi: 10.2174/1573402114666181022152313.
12. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020 Apr;16(4):223-37. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2.
13. Mehta V, Agarwal S. Does vitamin D deficiency lead to hypertension? Cureus. 2017 Feb 17;9(2):e1038. doi: 10.7759/cureus.1038.
14. DeLuca HF. Vitamin D: the vitamin and the hormone. Fed Proc. 1974 Nov;33(11):2211-9.
15. Bikle DD. Vitamin D: newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level. J Endocr Soc. 2020 Feb 8;4(2):bvz038. doi: 10.1210/jendso/bvz038.
16. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005 Jul;289(1):F8-28. doi: 10.1152/ajprenal.00336.2004.
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
18. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. 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. Arch Intern Med. 2007 Jun 11;167(11):1159-65. doi: 10.1001/archinte.167.11.1159.
19. Malik S, Fu L, Juras DJ, et al. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013 Jan-Feb;50(1):1-22. doi: 10.3109/10408363.2012.750262.
20. Clark A, Mach N. Role of vitamin D in the hygiene hypothesis: the interplay between vitamin D, vitamin D receptors, gut microbiota, and immune response. Front Immunol. 2016 Dec 23;7:627. doi: 10.3389/fimmu.2016.00627.
21. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J Clin Invest. 2002 Jul;110(2):229-38. doi: 10.1172/JCI15219.
22. Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D_3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. J Biol Chem. 2007 Oct 12;282(41):29821-30. doi: 10.1074/jbc.M705495200.
23. Kong J, Qiao G, Zhang Z, Liu SQ, Li YC. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. Kidney Int. 2008 Dec;74(12):1577-81. doi: 10.1038/ki.2008.452.
24. Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005 Jan;288(1):E125-32. doi: 10.1152/ajpendo.00224.2004.
25. Potter DD, Sobey CG, Tompkins PK, Rossen JD, Heistad DD. Evidence that macrophages in atherosclerotic lesions contain angiotensin II. Circulation. 1998 Aug 25;98(8):800-7. doi: 10.1161/01.cir.98.8.800.
26. Szeto FL, Reardon CA, Yoon D, et al. Vitamin D receptor signaling inhibits atherosclerosis in mice. Mol Endocrinol. 2012 Jul;26(7):1091-101. doi: 10.1210/me.2011-1329.
27. Carey RM, Siragy HM. The intrarenal renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. Trends Endocrinol Metab. 2003 Aug;14(6):274-81. doi: 10.1016/s1043-2760(03)00111-5.
28. Shi Y, Liu T, Yao L, et al. Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. Sci Rep. 2017 Jun 12;7(1):3312. doi: 10.1038/s41598-017-03474-6.
29. Cheng Q, Li YC, Boucher BJ, Leung PS. A novel role for vitamin D: modulation of expression and function of the local renin-angiotensin system in mouse pancreatic islets. Diabetologia. 2011 Aug;54(8):2077-81. doi: 10.1007/s00125-011-2100-1.
30. Lotito A, Teramoto M, Cheung M, Becker K, Sukumar D. Serum parathyroid hormone responses to vitamin D supplementation in overweight/obese adults: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Nutrients. 2017 Mar 6;9(3):241. doi: 10.3390/nu9030241.
31. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. Metabolism. 2012 Apr;61(4):450-8. doi: 10.1016/j.metabol.2011.09.007.
32. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. 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. Arch Intern Med. 2007 Jun 11;167(11):1159-65. doi: 10.1001/archinte.167.11.1159.
33. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Hypertens. 2007 Jul;20(7):713-9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.01.017.
34. Ke L, Mason RS, Kariuki M, Mpofu E, Brock KE. Vitamin D status and hypertension: a review. Integr Blood Press Control. 2015 Apr 8;8:13-35. doi: 10.2147/IBPC.S49958.
35. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. Eur J Epidemiol. 2013 Mar;28(3):205-21. doi: 10.1007/s10654-013-9790-2.
36. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. Hypertension. 2015 Jun;65(6):1195-201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05319.
37. Arora P, Song Y, Dusek J, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. Circulation. 2015 Jan 20;131(3):254-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011732.
38. Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Hypertens. 2012 Nov;25(11):1215-22. doi: 10.1038/ajh.2012.111.

39. McGreevy C, Barry M, Davenport C, et al. The effect of vitamin D supplementation on arterial stiffness in an elderly community-based population. J Am Soc Hypertens. 2015 Mar;9(3):176-83. doi: 10.1016/j.jash.2014.12.019.
40. Witham MD, Ireland S, Houston JG, et al. Vitamin D therapy to reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension: randomized, controlled trial. Hypertension. 2014 Apr;63(4):706-12. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02177.
41. Chen WR, Liu ZY, Shi Y, et al. Vitamin D and nifedipine in the treatment of Chinese patients with grades I-II essential hypertension: a randomized placebo-controlled trial. Atherosclerosis. 2014 Jul;235(1):102-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.011.
42. Mozaffari-Khosravi H, Loloei S, Mirjalili MR, Barzegar K. The effect of vitamin D supplementation on blood pressure in patients with elevated blood pressure and vitamin D deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Blood Press Monit. 2015 Apr;20(2):83-91. doi: 10.1097/MBP.0000000000000091.
43. Goel RK, Lal H. Role of vitamin d supplementation in hypertension. Indian J Clin Biochem. 2011 Jan;26(1):88-90. doi: 10.1007/s12291-010-0092-0.
44. Toxqui L, Blanco-Rojo R, Wright I, Pérez-Granados AM, Vaquero MP. Changes in blood pressure and lipid levels in young women consuming a vitamin D-fortified skimmed milk: a randomised controlled trial. Nutrients. 2013 Dec 5;5(12):4966-77. doi: 10.3390/nu5124966.
45. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension. Int J Mol Sci. 2018 Feb 3;19(2):455. doi: 10.3390/ijms19020455.
46. He S, Hao X. The effect of vitamin D_3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency: A system review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 May;98(19):e15284. doi: 10.1097/MD.0000000000015284.
47. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Vitamin D and Arterial Hypertension: Facts and Myths. Curr Hypertens Rep. 2020 Jul 15;22(8):57. doi: 10.1007/s11906-020-01059-9. PMID: 32671631.
48. Sheikh V, Mozaianimonfared A, Gharakhani M, Poorolajal J, Ph D. Effect of vitamin D supplementation versus placebo on essential hypertension in patients with vitamin D deficiency: a double-blind randomized clinical trial. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020 Oct;22(10):1867-73. doi: 10.1111/jch.13926.
49. Mokhtari E, Hajhashemy Z, Saneei P. Serum vitamin D levels in relation to hypertension and pre-hypertension in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. Front Nutr. 2022 Mar 10;9:829307. doi: 10.3389/fnut.2022.829307.

РЕЗЮМЕ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кожна третя доросла особа в світі має підвищений артеріальний тиск (АТ) — стан, який є причиною близько половини випадків смерті від інсульту та серцевих захворювань. Систолічний АТ ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний АТ ≥ 80 мм рт. ст. є пороговими значеннями, нещодавно запропонованими Американською асоціацією кардіологів для визначення артеріальної гіпертензії (АГ). Остання є одним з найважливіших чинників ризику глобальної смертності та захворюваності, збільшує ризик інсульту, інфаркту і хронічної ниркової недостатності, що спричиняє велике економічне навантаження на суспільство.

Вік, стать, спадковість, високе споживання натрію та низьке — калію, ожиріння, відсутність фізичної активності, нездорове харчування — це чинники, пов'язані з підвищенням АТ і розвитком АГ. Однією з можливих причин підвищення АТ є дефіцит вітаміну D.

Низький рівень або дефіцит вітаміну D набуває поширення у світі. Декілька досліджень у галузі фундаментальних наук та клінічних досліджень виявили сильний зв'язок дефіциту вітаміну D з різними найпоширенішими хронічними та гострими захворюваннями. Велика кількість спостережень демонструє патофізіологічний зв'язок вітаміну D з енергетичним гомеостазом, регуляцією імунної та ендокринної систем. Дефіцит вітаміну D розглядають як одну з причин підвищення АТ. Результати нещодавно проведених великих досліджень свідчать, що близько 40 % європейців мають дефіцит вітаміну D, 13 % — тяжкий дефіцит.

Доведеним маркером для оцінки статусу вітаміну D є сироватковий рівень 25(OH)D, який відображує вільні фракції метаболітів вітаміну D попри те що теоретично біодоступні фракції можуть бути клінічно інформативнішими. Цей показник використовують для оцінки дефіциту вітаміну D (< 50 нмоль/л, або 20 нг/мл) і тяжкого дефіциту вітаміну D (< 30 нмоль/л, або 12 нг/мл). Згідно з оцінкою поширеності цих станів у розвинених країнах, вона становить 24,0 та 5,9 % відповідно у США, 37,0 і 7,4 % — у Канаді, 4,0 та 13,0 % — у країнах Європи).

Дефіцит вітаміну D відіграє важливу роль у патогенезі АГ, що може реалізовуватися трьома шляхами. Дослідження показали збільшення продукції реніну і ангіотензину II у мишей, у яких відсутні рецептори вітаміну D. Дефіцит вітаміну D може призвести до гіперпаратиреозу, а оскільки рівень 25(OH)D і паратгормону в сироватці крові обернено пропорційно пов'язані, підвищений вміст паратгормону може спричинити розвиток АГ. Дефіцит вітаміну D може впливати на стан ендотелію судин, атеросклеротичні чинники та призводити до дисфункції ендотелію. Установлено взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і тяжкістю АГ. Однак слід провести додаткові дослідження, щоб визначити, чи спричиняє низький рівень вітаміну D АГ і чи відіграватимуть позитивну

роль в її лікуванні добавки вітаміну D. Потребують уточнення дози замісної терапії у різних груп пацієнтів. Вивчення цих питань сприятиме вдосконаленню схем лікування та профілактики, що позитивно вплине на якість життя пацієнтів.

Ключові слова: вітамін D, артеріальна гіпертензія, паратгормон, ренін, ангіотензин II.

ABSTRACT

The role of vitamin D in the development, course and treatment of arterial hypertension

V. E. Kondratiuk, A. P. Tarasiuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv

According to the World Health Organization, every third of the worldwide adult population has high blood pressure, a condition that accounts for about half of all deaths from stroke and heart disease. Systolic blood pressure i 130 mm Hg or diastolic blood pressure i 80 mm Hg are threshold values recently proposed by the American Heart Association to define the term arterial hypertension (AH). AH is one of the most important risk factors for global mortality and morbidity, it increases the risk of stroke, heart attack and chronic kidney failure, which imposes a large economic burden on society.

Several modifiable and non-modifiable risk factors such as age, sex, genetics, high sodium intake, low potassium intake, obesity, lack of physical activity, and unhealthy diet are actively involved in raising blood pressure and the subsequent development of hypertension. Vitamin D deficiency was defined as one of the possible causes of blood pressure increase.

The low level or deficiency in vitamin D is becoming a very common condition worldwide. Several studies in both basic science and clinical trials have highlighted the strong association of vitamin D deficiency with a variety of the most common chronic and acute diseases. A large number of observations demonstrated pathophysiological associations of vitamin D with energy homeostasis, regulation of the immune and endocrine systems, and considers vitamin D deficiency as another cause of possible hypertension. The results of recent large-scale trials suggest that about 40 % of Europeans suffer from vitamin D deficiency, and 13 % from severe deficiency.

A proven marker for assessing vitamin D status is the serum 25(OH)D level, which reliably reflects free fractions of vitamin D metabolites, despite the fact that theoretically, bioavailable fractions may be more clinically informative. This indicator is used to assess indicators of vitamin D deficiency (< 50 nmol/L or 20 ng/mL) and severe vitamin D deficiency (< 30 nmol/l or 12 ng/ml). Estimates of the prevalence of deficiency and severe vitamin D deficiency levels in the world's leading countries showed the presence of 24 % and 5.9 %, respectively, in the USA, 37 % and 7.4 %, respectively, in Canada, and 40 % and 13 % in European countries.

The purpose of the work: search for information in literary and electronic resources, systematization of data on the role of vitamin D and its deficiency in the development, course and treatment of arterial hypertension.

Vitamin D deficiency can play an important role in the AH pathogenesis which can be implemented in three ways. Experimental studies showed an increase in the production of renin and angiotensin II in mice with lack of vitamin D receptors. Vitamin D deficiency can lead to hyperparathyroidism, and since serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels are inversely proportional, elevated parathyroid hormone levels can result in the AH development. Vitamin D deficiency can affect the state of the vascular endothelium, atherosclerotic factors and lead to endothelial dysfunction. The relationship has been established between vitamin D levels and the severity of the disease. However, additional investigations are needed to determine whether low vitamin D levels cause hypertension and whether vitamin D supplementation would have a positive role in its treatment. The dose of replacement therapy in different groups of patients needs clarification. The study of these issues will contribute to the improvement of treatment and prevention schemes that will have positive effects on the quality of life of patients.

Keywords: vitamin D, arterial hypertension, parathyroid hormone, renin, angiotensin II.

Дата надходження до редакції 04.10.2022 р.
Дата рецензування 09.11.2022 р.
Дата підписання статті до друку 01.12.2022 р.