

## Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Шамбатов М.А.<sup>1</sup>, Изможерова Н.В.<sup>1,2</sup>, Попов А.А.<sup>1,2</sup>, Гришина И.Ф.<sup>1</sup>, Вихарева А.А.<sup>1,2</sup>, Рябинина А.В.<sup>2</sup>

### СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОК В ПОЗДНЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт высокотемпературной электрохимии» Уральского отделения Российской академии наук, 620990, Екатеринбург, Россия

**Цель.** Выявить особенности структурно-геометрического ремоделирования левых камер сердца, диастолической функции левого желудочка и оценить наличие кальцификации клапанных структур сердца у женщин в поздней постменопаузе с различной обеспеченностью витамином D. **Материал и методы.** В одномоментное исследование включены 123 женщины, находящиеся в постменопаузе. Проводилось стандартное трансторакальное эхокардиосканирование с оценкой морфометрических вариантов ремоделирования левых камер сердца и его диастолической функции по трансмитральному потоку. Значимость различий оценивали с использованием критериев Манна–Уитни,  $\chi^2$  Пирсона. Различия и корреляции признавались значимыми при  $p < 0,05$ . **Результаты.** Медиана концентрации 25(OH)D в выборке составила 20,51 нг/мл (15,8÷26,73). Адекватную сывороточную концентрацию 25(OH)D имели 23 (19%) пациентки (1-я группа), в 100 (81%) случаях выявлен дефицит витамина D (2-я группа). В 1-й группе — 7 (31%) пациенток имели нормальную геометрию (НГ) левого желудочка (ЛЖ), в 1 (4%) случае установлено концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ, в 3 (13%) случаях установлена концентрическая гипертрофия (КГ) ЛЖ, в 12 (52%) случаях выявлена эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) ЛЖ. Во 2-й группе НГ ЛЖ установлена в 27 (27%) случаях, в 8 (8%) случаях выявлено КР ЛЖ, в 31 (31%) случае — КГ ЛЖ и в 34 (34%) случаях верифицирована ЭГ ЛЖ, различия незначимы ( $p = 0,24$ ). У пациенток 2-й группы отмечено статистически значимое увеличение объема правого предсердия и толщины задней стенки ЛЖ. В 1-й группе в 11 (50%) случаях выявлена диастолическая дисфункция (ДД) ригидного типа, а в 11 (50%) случаев — псевдонормальный тип ДД. Во 2-й группе псевдонормальная ДД миокарда выявлена у 26 (26%) пациенток, 74 (74%) пациентки имели ДД ригидного типа, различия между группами значимы ( $p < 0,001$ ). В фиброзных кольцах кальцинаты обнаружены в 16 (70%) случаях в 1-й группе и в 88 (88%) случаях во 2-й группе, различия значимы ( $p = 0,04$ ). **Заключение.** В проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие о значимом вкладе дефицита витамина D в изменение геометрии левых камер сердца, диастолической функции левого желудочка и кальцификацию клапанных структур.

**Ключевые слова:** диастолическая сердечная недостаточность; эхокардиография; дефицит витамина D; постменопауза.

**Для цитирования:** Шамбатов М.А., Изможерова Н.В., Попов А.А., Гришина И.Ф., Вихарева А.А., Рябинина А.В. Структурно-геометрические варианты ремоделирования левых камер сердца и диастолическая функция левого желудочка у пациенток в поздней постменопаузе с дефицитом витамина D. *Клиническая медицина*. 2023;101(12):623–629.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-623-629>

**Для корреспонденции:** Изможерова Надежда Владимировна — e-mail: [nadezhda\\_izm@mail.ru](mailto:nadezhda_izm@mail.ru)

Muraz A. Shambatov<sup>1</sup>, Nadezhda V. Izmozherova<sup>1,2</sup>, Artem A. Popov<sup>1,2</sup>, Irina F. Grishina<sup>1</sup>, Anna A. Vikhareva<sup>1,2</sup>, Alla V. Ryabinina<sup>2</sup>

### MORPHOMETRIC VARIANTS OF REMODELING AND DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN LATE POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH VITAMIN D DEFICIENCY

<sup>1</sup>Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, 620028, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620990, Yekaterinburg, Russia

**Aim.** To reveal the features of the structural-geometric remodeling of the left chambers of the heart, the diastolic function of the left ventricle and to assess the presence of calcification of the valvular structures of the heart in late postmenopausal women with different levels of vitamin D. **Material and methods.** The cross-sectional study included 123 postmenopausal women. A standard transthoracic echocardiography was performed with an assessment of morphometric variants of remodeling of the left chambers of the heart and its diastolic function according to the transmitral flow. The significance of differences was assessed using the Mann–Whitney test,  $\chi^2$  Pearson. Differences and correlations were considered significant at  $p < 0.05$ . **Results.** The median concentration of 25(OH)D in the sample was 20.51 ng/ml (15.8÷26.73). Adequate serum concentration of 25(OH)D was observed in 23 (19%) patients (group 1), in 100 (81%) cases vitamin D deficiency was detected (group 2). In group 1 — 7 (31%) patients had normal geometry (NG) of the left ventricle (LV), LV concentric remodeling (CR) was diagnosed in 1 (4%) case, LV concentric hypertrophy (CH) was diagnosed in 3 (13%) cases, and LV eccentric hypertrophy (EH) was detected in 12 (52%) cases. In Group 2, LV NG was diagnosed in 27 (27%) cases, LV CR was detected in 8 (8%) cases, LV CH was detected in 31 (31%) cases, and LV EH was verified in 34 (34%) cases, the differences are insignificant ( $p = 0.24$ ). Patients of group 2 showed a statistically significant increase in the volume of the right atrium (RA) and thickness of the posterior wall of

the left ventricle (TZSLV). In group 1, in 11 (50%) cases, rigid-type diastolic dysfunction (DD) was detected, and in 11 (50%) cases, a pseudo-normal type of DD was detected. In group 2, pseudonormal myocardial DD was detected in 26 (26%) patients, 74 (74%) patients had rigid-type DD, differences between groups were significant ( $p < 0.001$ ). Calcifications were found in the annulus fibrosus in 16 (70%) cases in group 1 and in 88 (88%) patients in group 2, the differences were significant ( $p = 0.04$ ). **Conclusion.** In the study, data were obtained indicating a significant contribution of vitamin D deficiency to changes in the geometry of the left chambers of the heart, diastolic function of the left ventricle, and calcification of valvular structures.

**Key words:** diastolic heart failure; echocardiography; vitamin d deficiency; postmenopause.

**For citation:** Shambatov M.A., Izmozherova N.V., Popov A.A., Grishina I.F., Vikhareva A.A., Ryabinina A.V. Morphometric variants of remodeling and diastolic function of the left ventricle in late postmenopausal patients with vitamin D deficiency. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(12):623–629. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-12-623-629>

**For correspondence:** Nadezhda V. Izmozherova — e-mail: [nadezhda\\_izm@mail.ru](mailto:nadezhda_izm@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 25.05.2023 / Accepted 26.09.2023

Витамин D — прогормон стероидной природы, химические модификации которого обуславливают разнообразные биологические эффекты благодаря взаимодействию со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов [1–4]. В классическом представлении одной из основных функций витамина D является регуляция гомеостаза кальция за счет увеличения его абсорбции в кишечнике, резорбции в почках и стимуляции активности остеокластов [4]. Наиболее известными последствиями недостаточности витамина D у взрослых долгое время являлись повышенный риск падений, низкая минеральная плотность и переломы костей [3]. В последние десятилетия внимание исследователей привлекают неклассические эффекты витамина D, направленные на профилактику развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, онкологических и других заболеваний [1, 5, 6].

Недостаточный сывороточный уровень витамина D является независимым фактором кардиоваскулярного риска [5]. Установлены взаимосвязи сывороточного уровня витамина D и его метаболитов с уровнем артериального давления [5, 7, 8]. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), как правило, имеют низкий уровень витамина D [9–11]. Выявлена связь дефицита витамина D с неблагоприятными исходами у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [12].

Исследования дефицита витамина D у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса немногочисленны [10, 11, 13, 14]. При этом у женщин в постменопаузе возрастает частота как выявления дефицита витамина D [15], так и формирования различных вариантов ремоделирования левых камер сердца, которые могут являться самостоятельными факторами, имеющими прогностическое значение [16]. В настоящее время накоплены многочисленные доказательства тесной взаимосвязи между нарушением функций левого желудочка и его геометрической характеристикой при ряде заболеваний, протекающих с поражением сердечно-сосудистой системы [17]. Так, известно, что концентрическая гипертрофия (КГ) и эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) являются наиболее неблагоприятными

вариантами ремоделирования левого желудочка в плане развития ХСН, в том числе с сохраненной ФВ. Наряду с изменением формы камер, толщины стенок, систолической функции сердца отражением процесса ремоделирования левых камер сердца также принято считать изменение диастолической функции (ДФ) ЛЖ [18]. Диастола желудочков — фаза сердечного цикла, в течение которой происходит наполнение желудочков [18]. Диастолическая дисфункция (ДД) — нарушение наполнения ЛЖ в диастолу, развивающееся в результате замедления процессов релаксации и увеличения жесткости [18]. ДД ЛЖ — ведущее патогенетическое звено ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ [19,20].

Патогенетически ремоделирование камер сердца находится в тесной взаимосвязи с патологией эндотелия [21]. К нарушению функции эндотелия приводит широкий спектр факторов, в частности недостаточное обеспечение витамином D [22]. Протективная роль витамина D при эндотелиальной дисфункции может заключаться в увеличении эндотелиального синтеза оксида азота, ингибировании агрегации и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов, уменьшении окислительного стресса, изменении мышечного тонуса сосудов, уменьшении синтеза вазопрессорных и провоспалительных молекул, модулировании иммунного ответа и ингибировании пролиферации и миграции сосудистых гладкомышечных клеток [6].

Выявление новых молекулярных предикторов риска ремоделирования камер сердца с формированием прогностически неблагоприятных его вариантов и кальциноза клапанных структур сердца может способствовать разработке алгоритмов персонализированной первичной профилактики данных состояний.

**Цель:** выявить особенности структурно-геометрического ремоделирования левых камер сердца, диастолической функции левого желудочка и оценить наличие кальцификации клапанных структур сердца у женщин в поздней постменопаузе с различной обеспеченностью витамином D.

## Материал и методы

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия включены 123 женщины в постменопаузе, медиана возраста 67 лет

(65±70 лет), продолжительность менопаузы — 18 лет (16±21 год).

**Критерии включения:** продолжительность периода постменопаузы не менее 5 лет, наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** наличие искусственного водителя ритма, сердечная недостаточность III и IV функциональных классов, признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания, выявление зон гипокинезии при проведении эхокардиографии, в анамнезе острый инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий, нарушение мозгового кровообращения.

**Критерии исключения:** отказ от участия в исследовании.

Сбор анамнеза произведен по специально подготовленной оригинальной карте исследования.

Проведено стандартное трансторакальное эхокардиосканирование в 2D, доплеровском и цветном М-режимах на аппарате Mindray M7 в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии, Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистых заболеваний и Российского кардиологического общества (2020) [18, 23, 24].

Оценивали максимальный передне-задний размер (ПЗР) (верхняя граница нормы до 40 мм), площадь (критерий нормы до 20 см<sup>2</sup>) и индексированный объем левого предсердия (ЛП).

При определении структурно-геометрических вариантов ремоделирования левого желудочка использовалась классификация, предложенная Ganau [25]. Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле: ИММЛЖ = ММЛЖ/ППТ тела (г/м<sup>2</sup>), где ППТ — площадь поверхности тела, рассчитанная по формуле Dubois [26]. Нормальные значения ИММЛЖ для женщин ≤ 95 г/м<sup>2</sup>. Относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) определялась по формуле: ОТС = (ТМЖПд + ТЗСд)/КДРЛЖ, где ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСд — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу [18, 23]. Наибольшее распространение в клинической практике получило выделение четырех морфометрических вариантов ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, эксцентрическая и концентрическая гипертрофия левого желудочка. У пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия (НГ) ЛЖ — при ОТС ≤ 0,42, концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ — при ОТС более 0,42. У пациентов с критическим или превышающим нормальные значения показателем ИММЛЖ проводилось распределение на концентрический и эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. Если значение ОТС превышало 0,42, то верифицировали как КГ ЛЖ, если значение ОТС было менее 0,42 — ЭГ ЛЖ [25].

ДФ ЛЖ оценивали по трансмитральному потоку с использованием показателей максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) и предсердной си-

стола (А), времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) [20,27].

ДД характеризуется увеличением индексированного объема ЛП более 34 мл/м<sup>2</sup>, увеличением индексированной массы миокарда ЛЖ. Выявляли диастолическую дисфункцию при наличии трех любых критериев из четырех: скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу е' (септальная) < 7 см/с и/или е' (боковая) < 10 см/с; Е/е' > 14; индексированный объем ЛП > 34 мл/м<sup>2</sup>; скорость трикуспидальной регургитации > 2,8 см/с [18, 23, 27].

ДД миокарда ЛЖ классифицировали по трем типам: ригидный, псевдонормальный и рестриктивный. При Е > А ДФ признавалась нормальной. Случаи с Е ≤ А рассматривали как ригидную ДФ, псевдонормальная ДД миокарда определялась при наличии структурных изменений сердца (увеличение ИММЛЖ, увеличение объемов ЛП и ЛЖ), снижении фракции выброса либо у пациентов старше 65 лет в случае Е > А и DT менее 200 мс.

Рестриктивный тип нарушения ДФ устанавливали при наличии структурных изменений сердца и Е/А более 2 [20, 27].

Сократительную функцию миокарда ЛЖ оценивали по методу Simpson в четырех и двухкамерной апикальных позициях в В-режиме [18, 23].

Уровень 25(ОН)D (общего 25-гидроксивитамина D) оценивали с помощью хемилюминесцентного иммунного анализа (Access 2, Beckman Coulter, США). Сбор образцов венозной крови производился после 8-часового голодания. Прием профилактических и поддерживающих доз колекальциферола не прекращался перед исследованием. Интерпретация концентрации 25(ОН)D в крови проводилась согласно классификации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) [28]: адекватным уровнем витамина D считали концентрацию 25(ОН)D более 30 нг/мл; дефициту витамина D соответствовала концентрация менее 30 нг/мл. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета «STATISTICA 13.0» (№ лицензии JPZ9041805602ARCN25ACD-6). Мера усреднения данных — медиана, мера разброса — 25÷75%. Различия оценивали с использованием критериев Краскела–Уоллиса, χ<sup>2</sup> Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при уровне  $p < 0,05$ .

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на заседании № 6 от 18.09.2020.

## Результаты

На первом этапе исследования проведена оценка сывороточного уровня 25(ОН)D в выборке женщин постменопаузального периода.

Медиана концентрации 25(ОН)D в выборке составила 20,51 нг/мл (15,8÷26,73). Согласно классификации РАЭ [28], адекватную сывороточную концентрацию 25(ОН)D имели 23 (19%) пациентки (1-я группа), в 100 (81%) случаях выявлен дефицит витамина D (2-я группа).

Медиана возраста пациенток 1-й группы — 66 лет (63÷68 лет), продолжительность менопаузы — 18 лет

(14±21 год), 2-й группы — 68 лет (65±70,5 года), продолжительность менопаузы — 18 лет (16±21 год). Статистически значимых различий по возрасту и продолжительности менопаузы между группами не выявлено.

При оценке показателей эхокардиографии у пациенток, имеющих различные уровни витамина D, выявлены

изменения, свидетельствующие о структурно-функциональном ремоделировании ЛЖ, нарушении ДФ и патологии клапанного аппарата (табл. 1–3). Пациентки с дефицитом витамина имели статистически значимо более высокие значения конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (табл. 1). Также во 2-й группе

Таблица 1 / Table 1

**Морфофункциональные параметры диастолической функции ЛЖ у пациенток с различными сывороточными уровнями витамина D**

**Morphofunctional parameters of LV diastolic function in female patients with different vitamin D**

Показатель	Адекватный уровень витамина D (n = 23)	Дефицит витамина D (n = 100)	p, Манна-Уитни
ПЗР ЛП, мм	43,5 (40,0±50,0)	45,0 (36,0±51,0)	0,87
Индексированный объем ЛП, мл/м <sup>2</sup>	32,73 (26,04±35,44)	31,99 (25,70±41,56)	0,97
Индексированный объем ПП, мл	23,13 (17,9±23,6)	25,45 (20,84±26,7)	0,02
КДО, мл	107,5 (90,0±116,0)	96,00 (89,5±107,0)	0,03
КСО, мл	34,0 (29,0±36,0)	32,00 (26,0±36,0)	0,24
Толщина МЖП, мм	10,0 (9,2±11,0)	10,00 (9,5±11,1)	0,58
ОТ ЗСЛЖ, мм	0,37 (0,34±0,41)	0,40 (0,38±0,44)	0,02
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	103,5 (94,0±110,0)	101,00 (87,0±123,0)	0,88
УО, мл	73,5 (64,0±80,0)	67,0 (60,0±73,0)	0,046
ФВ, %	67,5 (64,0±70,0)	68,0 (62,35±70,5)	0,94
ФУ, %	39,0 (37,0±40,0)	42,0 (36,0±41,5)	0,88
Е, см/с	68,0 (60,5 ±74,5)	67,0 (53,0±74,0)	0,23
А, см/с	68,5 (62,0±93,0)	77,0 (69,0±91,0)	0,31
Е/А	1,03 (0,72±1,19)	0,8 (0,68±1,0)	0,04
е'	6,7(5,5±7,0)	8,2 (7,4±9,3)	< 0,01
Е/е'	10,0 (7,5±11,3)	11,0 (10,7±14,4)	< 0,01
DT, мс	190,0 (180,0±240,0)	211,0 (179,5±232,0)	0,61
КДД, мм рт. ст.	6,87 (6,19±9,42)	7,66 (5,12±9,61)	0,57
КДНС, дин/см <sup>2</sup>	7,20 (6,76±9,97)	7,45 (5,34±9,78)	0,79

**Примечание.** Значения представлены в виде медианы [Q25+Q75]. ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДД — конечно-диастолическое давление, КДНС — конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОТ ЗСЛЖ — относительная толщина задней стенки левого желудочка, ПЗР — передне-задний размер, ПП — правой предсердие, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ФУ — фракция укорочения, А — пиковая скорость позднедиастолического наполнения левого желудочка, DT — deceleration time (время замедления раннего диастолического наполнения), Е — пиковая скорость раннедиастолического наполнения левого желудочка, е' — ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца, Е/А — отношение пиковой скорости раннедиастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости позднедиастолического наполнения левого желудочка, Е/е' — показатель давления наполнения левого желудочка.

Таблица 2 / Table 2

**Частота выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка**

**Morphofunctional parameters of LV diastolic function in female patients with different vitamin D serum levels**

	Вся выборка (n = 123)	Адекватный уровень витамина D (n = 23)	Дефицит витамина D (n = 100)	χ <sup>2</sup> ; p
Нормальная геометрия ЛЖ, n (%)	34 (28)	7 (31)	27 (27)	4,25; 0,24
КР ЛЖ, n (%)	9 (7)	1 (4)	8 (8)	
КГ ЛЖ, n (%)	34 (28)	3 (13)	31 (31)	
ЭГ ЛЖ, n (%)	46 (37)	12 (52)	34 (34)	

**Примечание.** ЛЖ — левый желудочек, КР — концентрическое ремоделирование, КГ — концентрическая гипертрофия, ЭГ — эксцентрическая гипертрофия.

Таблица 3 / Table 3

**Кальцификация клапанов и фиброзных колец сердца у пациенток с различными сывороточными уровнями витамина D, n (%)**

**Calcification of valves and fibrous rings of the heart in female patients with different serum levels of vitamin D, n (%)**

	Адекватный уровень витамина D (n = 23)	Дефицит витамина D (n = 100)	$\chi^2$ ; p
Кальцинаты клапанов сердца, n (%)	5 (22)	18 (18)	0,17; 0,68
Кальцинаты клапанных колец сердца, n (%)	16 (70)	88 (88)	4,22; 0,04

установлено значимое утолщение относительной толщины задней стенки левого желудочка (ОТ ЗСЛЖ) (табл. 1). Пациентки 2-й группы также характеризовались статистически значимым увеличением объема правого предсердия (ПП) (табл. 1).

При оценке частоты выявления различных морфометрических вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациенток с адекватным уровнем витамина D3 установлено, что 7 (31%) пациенток имели НГ ЛЖ, в 1 (4%) случае установлено КР ЛЖ, в 3 (13%) случаях — КГ ЛЖ, в 12 (52%) случаях выявлена ЭГ ЛЖ (табл. 2). Среди пациенток с дефицитом витамина D3 НГ ЛЖ установлена в 27 (27%) случаях, в 8 (8%) случаях выявлено КР ЛЖ, в 31 (31%) случае выявлена КГ ЛЖ и в 34 (34%) случаях верифицирована ЭГ ЛЖ, различия между группами незначимы ( $\chi^2 = 4,25$ ;  $p = 0,24$ ) (табл. 2).

Нарушение диастолической функции выявлено у 122 пациенток из 123 включенных в исследование. Пациентка с нормальной ДФ имела адекватный уровень витамина D. В 1-й группе в 11 (50%) случаях выявлена ДД ригидного типа, а в 11 (50%) случаях — псевдонормальный тип ДД. Во 2-й группе псевдонормальная ДД миокарда выявлена у 26 (26%) пациенток, 74 (74%) пациенток имели ДД ригидного типа. Рестриктивная ДД не выявлена ни в одном случае. Группы статистически различались по частоте выявления типа ДД ( $\chi^2 = 20,61$ ;  $p < 0,001$ ).

В 1-й группе кальцификация створок митрального и аортального клапанов обнаружена у 5 (22%) пациенток, во 2-й группе — у 18 (18%) (табл. 3). В фиброзных кольцах кальцинаты обнаружены в 16 (70%) случаях в 1-й группе и у 88 (88%) пациенток 2-й группы, различия статистически значимы (табл. 3).

### Обсуждение

В целом полученные нами результаты соответствуют публикациям о связи уровня витамина D и параметров диастолической функции [11, 29, 30]. У больных с дефицитом витамина D установлено увеличение частоты регистрации ДД ЛЖ [9, 31].

Исследования на животных свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что витамин D может действовать как антигипертрофический гормон [29, 32].

Большой интерес вызывают патофизиологические механизмы действия витамина D, способствующие замедлению прогрессирования ДД и впоследствии — ХСНсФВ. Дефицит витамина D ассоциирован с более высокой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) вследствие ингибирования эффектов РААС вита-

мином D [33, 34]. Также отмечено, что витамин D ингибирует экспрессию генов ренина на транскрипционном уровне [35]. Другим механизмом патогенеза ДД может являться влияние витамина D на процессы воспаления, ремоделирования, фиброобразования, атеросклероза и эндотелиальной дисфункции [36]. Также важным механизмом развития ДД и ХСН является хроническое неспецифическое воспаление, поддержанию которого способствует недостаточный уровень витамина D [37, 38].

Витамин D обладает антиатерогенными свойствами, регулируя активность многих провоспалительных цитокинов, обуславливающих образование атеросклеротических бляшек (факторы некроза опухоли альфа и бета, интерлейкина-2), которые способствуют активации макрофагов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Продемонстрировано, что активный метаболит витамина D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , кальцитриол) регулирует ряд сигнальных путей, ответственных за пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [39, 40].

Кроме того, витамин D может играть важную роль в регуляции обмена коллагена, в том числе коллагена в миокарде. У пациентов с дефицитом витамина D отмечено повышение экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) 2-го и 9-го типов [41]. Повышенная активность тканевых ММП 2-го и 9-го типов связана с накоплением коллагена и гипертрофией кардиомиоцитов [42, 43].

Витамин D уменьшает высвобождение натрийуретического пептида (NT-proBNP), чем также способствует ингибированию гипертрофии миокарда [44].

Витамин D усиливает кальциевый ток в кардиомиоцитах, способствуя релаксации кардиомиоцитов, что обуславливает снижение конечного диастолического давления в левом желудочке [45]. Вышеописанный механизм может обуславливать в том числе изменение геометрии левого желудочка, формирование гипертрофии миокарда левого желудочка и развитие различных вариантов ремоделирования левого желудочка. Определение варианта ремоделирования ЛЖ имеет важное практическое значение, так как определяет течение, прогноз и выбор тактики ведения пациента. При этом концентрическая и эксцентрическая гипертрофии миокарда левого желудочка являются прогностически наиболее неблагоприятными вариантами ремоделирования левого желудочка. Кроме того, даже в случае сохраненной контрактальной функции миокарда ЛЖ на фоне геометрических изменений она может приводить к его дисфункции.

Малоизученными остаются патофизиологические механизмы, обуславливающие увеличение частоты

кальцификации клапанных структур сердца при недостаточности витамина D. Вероятно, дефицит витамина D способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза, провоцирующего кальцификацию сердечных клапанов [46]. Тем не менее в настоящем исследовании не установлено ассоциации регистрации кальцификации клапанных структур в зависимости от обеспеченности витамином D.

Дефицит витамина D встречается более чем у половины женщин постменопаузального периода [15]. Ведущая причина развития дефицита витамина D в постменопаузе — дефицит эстрогенов. К прочим факторам, определяющим снижение уровня витамина D в постменопаузе, относят нарушение абсорбции витамина D в кишечнике, снижение инсоляции ввиду уменьшения двигательной активности и угнетение синтеза витамина D в коже. На молекулярном уровне взаимодействие между уровнями эстрогенов и витамина D опосредуется на уровне внутриклеточных сигнальных путей [47]. Экспрессия функциональной формы рецептора витамина D зависит от ERK1/2 фосфорилирования, вызываемого активацией эстрогеновых рецепторов [47].

## Заключение

В проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие о значимом вкладе дефицита витамина D в изменение геометрии и функции левого желудочка. Также среди пациенток с дефицитом витамина D отмечена повышенная частота выявления кальцификации клапанных структур сердца.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Соблюдение этических норм при проведении исследования.** Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lavie C.J., Dinicolantonio J.J., Milani R., O'Keefe J.H. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation*. 2013;128(22):2404–2406. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002902
- Sahota O. Understanding vitamin D deficiency. *Age Ageing*. 2014;43(5):589–591. DOI: 10.1093/ageing/afu104
- Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009;19(2):73–78. DOI: 10.1016/J.ANNEPIDEM.2007.12.001
- Fleet J.C. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017;453:36–45. DOI:10.1016/J.MCE.2017.04.008
- Cosentino N., Campodonico J., Milazzo V. Vitamin D and cardiovascular disease: Current evidence and future perspectives. *Nutrients*. 2021;13(10). DOI:10.3390/nu13103603
- Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Плейотропные эффекты витамина D. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(2):227–233. [Drapkina O.M., Shepel R.N. Pleiotropic effects of vitamin D. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):227–233. (In Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233
- Pilz S., Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010;8(11):1599–1608. DOI: 10.1586/erc.10.142
- Sluyter J.D., Camargo C.A., Stewart A.W. et al. Effect of monthly, high-dose, long-term vitamin D supplementation on central blood pressure parameters: A randomized controlled trial substudy. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(10). DOI: 10.1161/JAHA.117.006802
- Pilz S., Tomaschitz A. Vitamin D status: To be considered in heart failure patients! *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13(6):595–596. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr018
- Liu L.C.Y., Voors A.A., van Veldhuisen D.J. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13(6):619–625. DOI: 10.1093/EURJHF/HFR032
- Nolte K., Herrmann-Lingen C., Platschek L. Vitamin D deficiency in patients with diastolic dysfunction or heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2019;6(2):262–270. DOI: 10.1002/ehf2.12413
- Schierbeck L.L., Jensen T.S., Bang U., Jensen G., Køber L., Jensen J.E.B. Parathyroid hormone and vitamin D—markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13(6):626–632. DOI: 10.1093/EURJHF/HFR016
- Pilz S., März W., Wellnitz B. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(10):3927–3935. DOI: 10.1210/JC.2008-0784
- Pandit A., Mookadam F., Boddu S. et al. Vitamin D levels and left ventricular diastolic function. *Open Heart*. 2014;1(1):e000011. DOI: 10.1136/OPENHRT-2013-000011
- Lips P., Hosking D., Lippuner K. et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J. Intern. Med.* 2006;260(3):245–254. DOI: 10.1111/J.1365-2796.2006.01685.X
- Maslov P.Z., Kim J.K., Argulian E. et al. Is Cardiac Diastolic Dysfunction a Part of Post-Menopausal Syndrome? *JACC Heart Fail.* 2019;7(3):192–203. DOI: 10.1016/J.JCHF.2018.12.018
- Azevedo P.S., Polegato B.F., Minicucci M.F. et al. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016;106(1):62–69. DOI: 10.5935/ABC.20160005
- Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321–1360. DOI: 10.1093/EHJCI/JEW082
- Chand V. Understanding diastolic dysfunction. *JAAPA*. 2006;19(3). DOI: 10.1097/01720610-200603000-00006
- Obokata M., Reddy Y.N.V., Borlaug B.A. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020;13(1):245–257. DOI: 10.1016/J.JCMG.2018.12.034
- Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(4):263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
- Kim D.H., Meza C.A., Clarke H., Kim J.S., Hickner R.C. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*. 2020;12(2). DOI: 10.3390/NU12020575
- Porter T.R., Mulvagh S.L., Abdelmoneim S.S. et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(3):241–274. DOI: 10.1016/J.ECHO.2017.11.013
- Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–374. [Russian Society of Cardiology (RSC) (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11):311–374. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;19(7):1550–1558. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v
- du Bois D., du Bois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303–313

27. Lang R.M., Badano L.P., Victor M.A. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/J.ECHO.2014.10.003
28. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60–84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya Z.E. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of Vitamin D deficiency in adults. *Probl. Endocrinol. (Mosk)*. 2016;62(4):60–84. (In Russian)]. DOI: 10.14341/PROBL201662460-84
29. Ameri P., Canepa M., Milaneschi Y. et al. Relationship between vitamin D status and left ventricular geometry in a healthy population: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Intern. Med.* 2013;273(3):253. DOI: 10.1111/JOIM.12007
30. Осипова О.А., Гостева Е.В., Татаринцева Ю.В., Жернакова Н.И., Екушева Е.В., Горелик С.Г. Дефицит витамина D у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и диастолической дисфункцией левого желудочка. *Успехи геронтологии*. 2021;34(4):566–571. [Osipova O.A., Gosteva E.V., Tatarintseva Y.V., Zhernakova N.I., Ekusheva E.V., Gorelik S.G. Vitamin D deficiency in elderly with arterial hypertension and left ventricular diastolic dysfunction. *Adv. Gerontol.* 2021;34(4):566–571. (In Russian)].
31. van Ballegooijen A.J., Snijder M.B., Visser M. et al. Vitamin D in relation to myocardial structure and function after eight years of follow-up: The Hoorn Study. *Ann. Nutr. Metab.* 2012;60(1):69–77. DOI: 10.1159/000336173
32. Chen S., Law C.S., Grigsby C.L. et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2011;124(17):1838–1847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680
33. Sigmund C.D. Regulation of renin expression and blood pressure by vitamin D3. *Journal of Clinical Investigation*. 2002;110(2):155–156. DOI: 10.1172/JCI16160
34. Li Y.C. Discovery of vitamin D hormone as a negative regulator of the renin-angiotensin system. *Clin. Chem.* 2014;60(3):561–562. DOI: 10.1373/clinchem.2013.216150
35. Zhang W., Chen L., Zhang L. et al. Administration of exogenous 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> normalizes overactivation of the central renin-angiotensin system in 1α(OH)ase knockout mice. *Neurosci. Lett.* 2015;588:184–189. DOI: 10.1016/J.NEULET.2015.01.013
36. Яралиева Э.К., Скрипникова И.А., Шишкова В.Н., Драпкина О.М. Витамин D и хроническая сердечная недостаточность: взаимосвязь и точки пересечения. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2021;1:54–59. [Yaraliev A.E.K., Skripnikova I.A., Shishkova V.N., Drapkina O.M. Vitamin D and chronic heart failure: relationship and intersection points. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2021;1:54–59. (In Russian)]. DOI: 10.24412/2076-4189-2021-1234737
37. Surdu A.M., Pinzariu O., Ciobanu D.M. et al. Vitamin D and its role in the lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *Biomedicines*. 2021;9(2):1–16. DOI: 10.3390/BIOMEDICINES9020172
38. Chauss D., Freiwald T., McGregor R. et al. Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of TH1 cells. *Nat. Immunol.* 2022;23(1):62–74. DOI: 10.1038/S41590-021-01080-3
39. Wang T.J. Vitamin D and cardiovascular disease. *Ann. Rev. Med.* 2016;67:261–272. DOI: 10.1146/ANNUREV-MED-051214-025146
40. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol.* 2014;21(3):319–329. DOI: 10.1016/J.CHEMBIOL.2013.12.016
41. Nitsa A., Toutouza M., Machairas N., Mariolis A., Philippou A., Koutsilieris M. Vitamin D in cardiovascular disease. *In Vivo*. 2018;32(5):977–981. DOI: 10.21873/INVIVO.11338
42. Yabluchanskiy A., Ma Y., Iyer R.P., Hall M.E., Lindsey M.L. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology*. 2013;28(6):391–403. DOI: 10.1152/PHYSIOL.00029.2013
43. Wang X., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases, Vascular remodeling, and vascular disease. *Adv. Pharmacol.* 2018;81:241–330. DOI: 10.1016/BS.APHA.2017.08.002
44. Wu J., Garami M., Cheng T., Gardner D.G. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J. Clin. Invest.* 1996;97(7):1577–1588. DOI: 10.1172/JCI118582
45. Aleksova A., Janjusevic M., Gagno G. et al. The role of exercise-induced molecular processes and vitamin D in improving cardiorespiratory fitness and cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Front Physiol.* 2022;12. DOI: 10.3389/FPHYS.2021.794641
46. Подзолков В.И., Покровская А.Е., Панасенко О.И. Дефицит витамина D и сердечно-сосудистая патология. *Терапевтический архив* 2018;90(9):144–150. [Podzolkov V.I., Pokrovskaya A.E., Panasenko O.I. Vitamin D deficiency and cardiovascular pathology. *Terapevticheskiy arkhiv* 2018;90(9):144–150. (In Russian)]. DOI: 10.26442/terarkh2018090144-150
47. Gilad L.A., Schwartz B. Association of estrogen receptor beta with plasma-membrane caveola components: implication in control of vitamin D receptor. *J. Mol. Endocrinol.* 2007;38(6):603–618. DOI: 10.1677/JME-06-0040

Поступила 25.05.2023 / Принята в печать 26.09.2023

#### Информация об авторах/Information about the authors

**Шамбатов Мурад Акбар оглы** — аспирант кафедры фармакологии и клинической ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>

**Muraz A. Shambatov** — Graduate student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>

**Измозжерова Надежда Владимировна** — д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист-клинический фармаколог Минздрава Свердловской области. <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

**Nadezhda V. Izmozherova** — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, chief freelance specialist-clinical pharmacologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk region, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

**Попов Артем Анатольевич** — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

**Artem A. Popov** — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Emergency Medical Care, Ural State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

**Гришина Ирина Федоровна** — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

**Irina F. Grishina** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, Ural State Medical University

**Вихарева Анна Андреевна** — ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>

**Anna A. Vikhareva** — Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>

**Рябинина Алла Валентиновна** — главный врач поликлиники ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук, <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>

**Alla V. Ryabinina** — Head physician of the clinic, Institute of High-Temperature Electrochemistry, <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>