

Патогенетические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний: на приеме пациент с фибрилляцией предсердий. Данные пилотного исследования

Н.В. Балашова[✉], Л.Д. Гулиа, Р.М. Бения

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Ремоделирование миокарда и формирование зон фиброза являются причиной нарушений ритма сердца. Изменения внеклеточного каркаса миокардиоцитов с формированием зон склеротически измененных участков приводит к нарушениям проведения импульса из синусноатриального узла. Воспалительная реакция, результатом которой является фиброз, неоднократно подтверждена итогами гистологического исследования образцов тканей легочных вен и миокарда у пациентов с нарушениями ритма – фибрилляцией предсердий. В работе предложено у больных с фибрилляциями предсердий одновременное определение в крови высокочувствительного С-реактивного белка в качестве показателя активности вялотекущего воспаления в миокарде и витамина D (25-OH), известного, в том числе своими противовоспалительными эффектами. Приведены данные пилотного исследования.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, витамин D, С-реактивный белок

Для цитирования: Балашова Н.В., Гулиа Л.Д., Бения Р.М. Патогенетические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний: на приеме пациент с фибрилляцией предсердий. Данные пилотного исследования. CardioСоматика. 2021; 12 (3): 166–169.

DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201093

ORIGINAL ARTICLE

Pathogenetic aspects of cardiovascular diseases: at the reception of a patient with atrial fibrillation. Pilot study data

Natalia V. Balashova[✉], Leonid D. Gulia, Roland M. Benyia

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

A major problem in arrhythmology is supraventricular arrhythmias – atrial fibrillation. Remodeling of the myocardium and the formation of fibrosis zones are the cause of cardiac arrhythmias. Violations of the extracellular framework of myocardiocytes with the formation of zones of sclerotically altered areas lead to violations of the pulse from the sinoatrial node. The inflammatory reaction, which results in fibrosis, has been repeatedly confirmed by the results of histological examination of lung vein and myocardial tissue samples in patients with rhythm disorders – atrial fibrillation. The paper considers the possibility of determining in the blood of patients with atrial fibrillation a highly sensitive C-reactive protein, widely used in clinical practice, as an indicator of the activity of sluggish inflammation in the myocardium with simultaneous determination of the level of vitamin D (25-OH), known, among other things, for its anti-inflammatory effects. The data of the pilot study are presented.

Keywords: heart rhythm disorders, vitamin D, C-reactive protein

For citation: Balashova NV, Gulia LD, Benyia RM. Pathogenetic aspects of cardiovascular diseases: at the reception of a patient with atrial fibrillation. Pilot study data. Cardiosomatics. 2021; 12 (3): 166–169. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201093

Введение

Структурная перестройка миокарда, миокардиальный фиброз с ремоделированием сердца у больных с нарастанием ритма продолжают изучаться. В исследованиях о нарушении

ях со стороны миокардиоцитов, интерстиции миокарда (пространства между клетками сердца, содержащего фибробласты, лимфатические, кровеносные сосуды, нервные окончания),

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ИЛ – интерлейкин

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛП-ФЛА2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФП – фибрилляция предсердий

экстрацеллюлярного матрикса свидетельствуют об изменении активности компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), содержания эндотелина, трансформирующего фактора роста $\beta 1$, матричных металлопротеиназ различных типов [1]. С учетом превалирования фибробластов среди немышечных клеток миокарда и их ведущей роли в прогрессировании фибротических изменений в миокарде большой интерес представляет изучение уровня сывороточных маркеров обмена коллагена. Среди них маркеры синтеза, деградации коллагена [2]. В качестве маркера сердечного ремоделирования при хронической сердечной недостаточности, в том числе сопровождающейся нарушениями ритма, кардиоренальным синдромом, определяют предсердный натрийуретический фактор. Он синтезируется в миокардиоцитах предсердий в ответ на растяжение, участвует в поддержании тонуса ренальных сосудов, усиливает экскрецию натрия.

Большинство перечисленных показателей исследуется в научных целях. В реальной клинической практике доступно лишь определение уровня активности ренина плазмы и уровня альдостерона в циркулирующей крови для оценки активности РААС. Возможности изотопных исследований, а также биопсий сердца для получения информации о структурной перестройке миокарда также весьма ограничены в клинической практике по ряду причин. Эхокардиографическое исследование у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) также имеет ряд ограничений в плане получения информации о структурной перестройке миокарда.

Гистологическое изучение образцов тканей предсердий, полученных при кардиохирургических операциях у больных с ФП, выявило в ряде случаев нарушения белкового обмена (белковые дистрофии с формированием амилоидоза) [3]. В совместной работе Р. Platonov и соавт. [4] анализировали структурные нарушения в стенках предсердий в образцах тканей, приобретенных на уровне верхних и нижних легочных вен, центра задней стенки левого предсердия, терминального гребня и пучка Бахмана, – посмертный материал 30 пациентов (возраст 64 ± 12 лет) с ФП в анамнезе. Не отмечено никакой корреляции между возрастом и фиброзом в образцах из различных мест. Степень фиброза и жировая инфильтрация были в 2–3 раза выше во всех локализациях у больных с ФП в анамнезе и коррелировали с лимфо-мононуклеарной инфильтрацией. Такого рода воспалительная реакция может быть связана с паракринным влиянием на миокард, которое оказывают висцеральная (эпикардальная), перисосудистая жировая ткань (как эндокринный орган). Медиаторы воспалительного ответа могут изменять электрофизиологию предсердий и структурные субстраты, тем самым приводя к повышенной уязвимости к ФП. Воспаление также модулирует кальциевый гомеостаз и коннексины, связанные с триггерами ФП и гетерогенной проводимостью предсердий. Миолиз, апоптоз кардиомиоцитов и активация фиброзных путей через фибробласты, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и матриксные металлопротеазы тоже опосредуются воспалительными путями, которые могут способствовать структурному ремоделированию предсердий [5]. Формирование фибротических изменений в миокарде на фоне вялотекущего воспалительного процесса как основа для нарушений ритма сердца в итоге формирует диастолическую дисфункцию с дальнейшим развитием хронической сердечной недостаточности.

Для лабораторного подтверждения воспалительных процессов в организме традиционно используется определение белков острой фазы. С-реактивный белок (СРБ) один из них. Он состоит из 5 негликозилированных, т.е. не содержащих углеводного компонента, субъединиц, нековалентно связанных между собой. Благодаря такой структуре его относят к пентраксинам. Молекулярная масса каждой субъединицы составляет 21–23 КДа.

Таблица 1. Концентрация С-реактивного белка и риск развития сердечно-сосудистых осложнений

Table 1. C-reactive protein concentration and risk of cardiovascular complications

Базовый уровень СРБ	Риск сосудистых осложнений
<1,0 мг/л	Минимальный
1,1–1,9 мг/л	Низкий
2,0–2,9 мг/л	Умеренный
>3 мг/л	Высокий

Конечно, повышение уровня СРБ неспецифично. Он характеризует уровень системного воспаления, как реактант острой фазы воспаления продуцируется преимущественно в печени, играет специфическую роль в раннем развитии атеросклероза. Главным индуктором синтеза СРБ является интерлейкин (ИЛ)-6. Другие провоспалительные цитокины, в первую очередь ИЛ-1 и фактор некроза опухоли α , опосредованно участвуют в регуляции синтеза этого белка. Важно соблюдать временной интервал в проведении исследования. Измерение уровня высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) необходимо проводить не ранее, чем через 2 нед после исчезновения симптомов любого острого заболевания или обострения хронического заболевания. У пациентов с уровнем вч-СРБ >10 мг/л, определяющим при повторном исследовании через 2 нед, необходимо исключить наличие воспалительных заболеваний (класс IIa, уровень доказательности B, согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, 2003) [6].

Для выявления вялотекущего воспаления в организме человека, в том числе сопровождающего процесс развития атеросклероза сосудов, широкодоступным в клинической практике стал вч-СРБ. В диапазоне минимальных значений (<1,0 мг/л) он характеризует низкий риск сердечно-сосудистых событий (W. Koenig и соавт., 2004); **табл. 1** [7].

Также предложено определение уровня вч-СРБ на ранних стадиях кальцификации клапанов и стенозирования аорты в качестве маркера прогрессирования заболевания. При стабильной и нестабильной стенокардии уровень СРБ коррелирует со степенью выраженности и тяжестью атеросклероза, гемостатическими, липидными, инфекционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8].

По результатам проведенного проспективного исследования в 2002–2013 гг., в когорте из 402 946 корейцев С. Kwon и соавт. (2017 г.) [9] отметили, что уровень СРБ коррелировал с риском ФП. ФП выявили у 561 (0,1%) пациента. Медианный (межквартильный) исходный уровень СРБ был выше у больных с ФП, чем у пациентов без ФП – 0,9 мг/л (0,4–0,9) против 0,4 мг/л (0,2–1,0); $p < 0,001$. Больные с самым высоким квартилем СРБ имели больше ФП, чем пациенты с самым низким квартилем (скорректированное отношение шансов 2,02; 95% доверительный интервал 1,45–2,81; $p < 0,001$). В среднем за 4,59 года наблюдения ФП развилась у 261 (0,1%) пациента. Самый высокий квартиль исходного СРБ имел в 1,68 раза (95% доверительный интервал 1,06–2,67) повышенный риск развития ФП, чем самый низкий квартиль в многофакторном регрессионном анализе Кокса.

Специфичным маркером для оценки степени выраженности воспалительного процесса в артериях при развитии атеросклероза является липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛП-ФЛА2, LP-PLA). Она в норме циркулирует в крови в комплексе с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). Этот комплекс проникает в эндотелий. При окислении ЛПНП в эндотелии ЛП-ФЛА2 продуцируется в бляшках и гидролизует окисленные фосфолипиды в составе окисленных ЛПНП. В результа-

те образуются медиаторы воспаления – лизофосфатидилхолин и окисленные жирные кислоты. ЛП-ФЛА2 активно синтезируется в местах атеросклеротических повреждений и попадает в циркуляцию. То есть ЛП-ФЛА2, как маркер васкулярного воспаления, продуцируется макрофагами, инфильтрованными в атеросклеротических бляшках, и не вырабатывается при других воспалительных реакциях.

Для сердечной мышцы в настоящее время специфического маркера степени выраженности воспалительной реакции нет. Представляется возможным проведение комплексного определения уровней вч-СРБ и ЛП-ФЛА2 (двух независимых и различных маркеров воспаления) для разграничения вялотекущего воспалительного процесса в миокарде и артериях.

Мы предполагаем, что выраженность данной воспалительной реакции в миокарде может быть снижена при применении витамина D. Противовоспалительные и иммунокорректирующие свойства его хорошо известны. По данным Y. Talmor и соавт. (2008 г.) [10], в экспериментальных моделях терапия витамином D также уменьшает повреждение, вызванное окислительным стрессом. Витамин D *in vitro* сокращает образование ИЛ-6 и активность транскрипционного фактора NF-κB, а также предотвращает ингибирование продукции эндотелиальной NO-синтазы конечными продуктами гликозилирования. В экспериментальных работах показано, что кальцитриол подавляет высвобождение воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α, ИЛ-6 и ИЛ-10), регулирует артериальное давление, электролитный баланс, гомеостаз [11, 12].

Гипотензивный эффект витамина D обусловлен его влиянием на выброс ренина в юстагломерулярном аппарате в почках. Известно, что D-дефицит увеличивает риск развития артериальной гипертензии [13]. Описана взаимосвязь витамина D с РААС и ФП [14–17], а также риск возникновения нарушений ритма сердца на фоне дефицита витамина D [18, 19]. В обзоре I. Mozos и соавт. (2015 г.) [20] приведены наиболее важные механизмы, объясняющие возможную связь нехватки витамина D с ССЗ с акцентом на последние экспериментальные и клинические данные. Подробно освещены антиатеросклеротические, антигипертензивные свойства витамина D за счет подавления активности РААС, его ренопротективные эффекты, прямое воздействие на эндотелиальные клетки и кальциевый обмен, ингибирование роста гладкомышечных клеток сосудов, профилактика вторичного гиперпаратиреоза и благоприятное воздействие на сердечно-сосудистые факторы риска. Участие витамина D в гликемическом контроле, липидном метаболизме, секреции инсулина и чувствительности объясняет отношения между дефицитом витамина D и метаболическим синдромом [21]. Нехватка витамина D связана в некоторых исследованиях с количеством пораженных коронарных артерий, постинфарктными осложнениями, воспалительными цитокинами и ремоделированием сердца у пациентов с инфарктом миокарда, прямыми электромеханическими эффектами и воспалением при ФП, а также нейропротекторными эффектами при инсульте [22]. При заболеваниях периферических артерий сниженный статус витамина D соотносится с уменьшением функциональных показателей, тяжестью заболевания, маркерами ате-

росклероза и воспаления, жесткостью артерий, кальцификацией сосудов и старением артерий. Акцентируется внимание на том, что при назначении витамина D больным должны быть дополнительно учтены показатели кальций-фосфорного обмена, паратормона, ренина и уровень фактора роста фибробластов 23.

Также вопросы профилактики ССЗ витамином D обсуждены в обзоре L. Carvalho и соавт. (2015 г.) [23], применения высоких доз витамина D – в работе R. Scragg и соавт. (2017 г.) [24]. Описано применение витамина D [25] с добавлением кальция и риск развития ФП у женщин в постменопаузе.

По нашим собственным данным, во время пилотного обследования пациентов с ФП (10 пациентов – 6 мужчин и 4 женщины, средний возраст 65,2±2,1 года), госпитализированных в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС, выявлено снижение уровня витамина D (25-ОН) в крови 15,5±5,6 нг/мл (норма 30–100) на фоне незначительного повышения уровня вч-СРБ до 3,5±0,6 мг/дл. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по коррекции дефицита витамина D (2015 г.) назначен витамин D. Требуется продолжение исследования.

Заключение

Возможности инструментальных методов диагностики (радиоизотопные исследования) фибротических процессов в миокарде в настоящее время остаются малодоступными для ряда пациентов в силу различных обстоятельств. Лабораторное обследование – комплексное определение маркеров, характеризующих прогрессирование атеросклеротических, фибротических процессов (вч-СРБ в первую очередь как наиболее доступного в клинической практике) одновременно с определением уровня витамина D, доказанными противовоспалительными свойствами, позволит косвенно оценить выраженность структурной перестройки миокарда и риск возникновения нарушений ритма сердца.

Коррекция дефицита витамина D может быть использована персонализировано в каждом конкретном случае.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Балашова Н.В. – концепция, подбор литературы, написание текста статьи;

Гулиа Л.Д. – подбор литературы, написание текста статьи;

Бения Р.М. – концепция, редактирование текста статьи.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Natalia V. Balashova – concept, selection of literature, writing the text of the manuscript;

Leonid D. Gulia – selection of literature, writing the text of the manuscript;

Roland M. Benia – concept, editorial correction of the manuscript.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Балашова Наталья Валерьевна** – канд. биол. наук, доц. каф. КЛД ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», врач-эндокринолог. E-mail: BalashovaN77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0548-3414

Гулиа Леонид Деомидович – врач отд-ния хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Бения Роланд Мушневич – канд. мед. наук, зав. отд-нием хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

✉ **Natalia V. Balashova** – Cand. Sci. (Biol.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: BalashovaN77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0548-3414

Leonid D. Gulia – doctor, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Roland M. Benia – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Источник финансирования. Бюджетное финансирование, плановая научно-исследовательская и публикационная деятельность ГБУЗ МО «МНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Funding source. Budget funding, planned research and publication activities of Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.

Литература/References

1. Григорян С.В., Азарпетян Л.Г., Адамян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(9):71-6 [Grigoryan SV, Azarapetyan LG, Adamyany KG. Miokardialnyi fibroz i fibrillatsiia predserdii. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2018;23(9):71-6 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-9-71-76
2. Разин В.А., Гимаев Р.Х. Миокардиальный фиброз в артериальной гипертензии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2013;3:7-14 [Razin VA, Gimaev RH. Miokardialnyi fibroz v arterial'noi gipertenzii. *Ul'ianovskii mediko-biologicheskii zhurnal*. 2013;3:7-14 (in Russian)].
3. Röcken C, Peters B, Juenemann G, et al. Atrial Amyloidosis. An Arrhythmogenic Substrate for Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2002;106:2091-7. DOI:10.1161/01.CIR.0000034511.06350.DF
4. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2225-32. DOI:10.1016/j.jacc.2011.05.061
5. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):230-43. DOI:10.1038/nrcardio.2015.2
6. Вельков В.В. С-белок – структура, функция, методы определения. *Медицинский дайджест. Медэксперт*. 2008;2:33-6 [Velkov VV. S-belok – struktura, funktsiia, metody opredeleniia. *Meditsinskii daidzhest. Medekspert*. 2008;2:33-6 (in Russian)].
7. Koenig W, Khuseynova N, Löwel H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany (MONICA-Augsburg). *Circulation*. 2004;110:1903-8. DOI:10.1161/01.CIR.0000143377.53389.C8
8. Вельков В.В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков. *Клинико-лабораторный консилиум, Научно-практический журнал (СПб)*. 2009;6(31):28-33 [Velkov VV. S-reaktivnyi belok i lipoprotein-assotsirovannaia fosfolipaza A2: novye fakty i novye vozmozhnosti dlia diagnostiki i stratifikatsii serdechno-sosudistykh riskov. *Kliniko-laboratornyi konsilium, Nauchno-prakticheskii zhurnal (SPb)*. 2009;6(31):28-33 (in Russian)].
9. Kwon CH, Kang JG, Lee HJ, et al. C-reactive protein and risk of atrial fibrillation in East Asians. *Europace*. 2017;19(10):1643-9. DOI:10.1093/europace/euw298
10. Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation and products on endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(5):1059-64. DOI:10.1152/ajprenal.00051.2008
11. Müller K, Haahr PM, Diamant M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine*. 1992;4(6):506-12.
12. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):105-12.
13. Kong J, Qiao G, Zhang Z, et al. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int*. 2008;74(12):1577-81. DOI:10.1038/ki.2008.452
14. Turin A, Bax JJ, Doukas D, et al. Interactions Among Vitamin D, Atrial Fibrillation, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Am J Cardiol*. 2018;122(5):780-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.05.013
15. Trevisan C, Piovesan F, Lucato P, et al. Parathormone, vitamin D and the risk of atrial fibrillation in older adults: A prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(9):939-45. DOI:10.1016/j.numecd.2019.05.064
16. Thompson J, Nitiapapand R, Bhatti P, Kourliouros A. Vitamin D deficiency and atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015;184:159-62. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.02.012
17. Cerit L. Bermuda triangle; heart failure, atrial fibrillation, and vitamin D deficiency. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(2):121. DOI:10.2459/JCM.0000000000000407
18. Huang WL, Yang J, Yang J, et al. Vitamin D and new-onset atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hellenic J Cardiol*. 2018;59(2):72-7. DOI:10.1016/j.hjc.2017.11.006
19. Belen E, Aykan AC, Kalaycioglu E, et al. Low-Level Vitamin D Is Associated with Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Heart Failure. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(1):51-7. DOI:10.17219/acem/34690
20. Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:109275. DOI:10.1155/2015/109275
21. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365-408. DOI:10.1152/physrev.00014.2015
22. Древал А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы). *РМЖ*. 2017;1:53-6 [Dreval AV, Kryukova IV, Barsukov IA, Tevosyan LH. Vnekostnyye efekty vitamina D (obzor literatury). *RMZh*. 2017;1:53-6 (in Russian)].
23. Carvalho LS, Sposito AC. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: Are we ready for that? *Atherosclerosis*. 2015;241(2):729-40. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.034
24. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):608-16. DOI:10.1001/jamacardio.2017.0175
25. Borsari BC, Larson JC, Shalash OA, et al. Vitamin D with calcium supplementation and risk of atrial fibrillation in postmenopausal women. *Am Heart J*. 2019;209:68-78. DOI:10.1016/j.ahj.2018.12.006

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021

Статья опубликована / Article published: 30.09.2021



OMNIDOCTOR.RU