АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

ДЕФИЦИТ И НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ЛИЦ ЗАПАДНОГО РЕГИОНА БЕЛАРУСИ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Янковская $\Lambda.B.^1$, Снежицкий В.А. 1 , Поворознюк В.В. 2 , Балацкая Н.И. 2

 1 Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь, 2 ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Украина

Резюме. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сегодня — актуальная проблема мировой и национальной медицины. В свою очередь дефицит и недостаточность витамина D становится эпидемией во многих странах мира, а данные последних метаанализов расценивают витамин D как новый фактор риска ССЗ. Мы провели клиническое и диагностическое обследование 135 жителей западного региона Беларуси с артериальной гипертензией (39,3%) и ишемической болезнью сердца (ИБС) (60,7%), 34 мужчины и 101 женщина в возрасте 59,65±8,16 лет и 28 практически здоровых лиц. По классификации Холика М.Ф., дефицит витамина D был установлен у 78% обследованных лиц, недостаточность — у 17%, а нормальный уровень витамина D — в 4,5% случаев. Не найдено достоверных различий в частоте встречаемости 25(ОН)D дефицита и недостаточности в зависимости от диагноза. Содержание 25(ОН)D в плазме крови ниже 17 nmol/l ассоциировано с повышением САД. Установлены обратные корреляционные взаимосвязи между содержанием 25(ОН)D в плазме крови и весом, ИМТ, ДАД. В группе лиц с ИБС установлена прямая корреляционная связь между содержанием 25(ОН)D в плазме крови и величиной эндотелийзависимой вазодилатации.

Ключевые слова: витамин D, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сегодня — актуальная проблема мировой и национальной медицины. В свою очередь дефицит и недостаточность витамина D становится эпидемией во многих странах мира [11], а данные последних метаанализов расценивают витамин D как новый фактор риска ССЗ.

Более чем в 20 перекрестных исследованиях [17] изучалась связь между 25-гидроксивитамином D [25(OH)D] плазмы крови и артериальным давлением или распространенностью артериальной гипертензии (АГ). Самое большое из этих исследований - NHANES-III показало, что систолическое кровяное давление и пульсовое давление обратно и достоверно коррелировали с уровнем 25(ОН)D плазмы крови среди 12 644 участников [15]. Эти результаты были подтверждены и анализом подгрупп, в которых возраст-связанное увеличение систолического артериального давления было значительно ниже у пациентов с достаточным уровнем витамина D [6, 10]. Подавляющее большинство этих исследований показывают, что низкий уровень 25(ОН)D в плазме крови связан с увеличением артериального давления или высокой распространенностью гипертензии. Следует отметить, что оценка артериального давления в этих исследованиях поч-

ти всегда проводилась на основе единичного измерения (как правило, во время приема в кабинете врача). Однако в ряде исследований не находили достоверной связи между 25(OH)D и артериальным давлением [7, 9, 14, 15]. По данным Фрамингемского 5-летнего наблюдения за 1739 участниками, люди с низким сывороточным уровнем 25(ОН)D (<37,5 нмоль/л) были более склонны к развитию ССЗ (62%), чем другие участники [18]. Среди >18000 американских мужчин - медицинских работников, которых наблюдали в течение 10 лет, низкий уровень 25(ОН)О (≤37,5 нмоль/л), по сравнению с высоким уровнем 25(ОН) О (≥75 нмоль/л), показал удвоение частоты случаев ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Лабораторные исследования также показывают, что витамин D осуществляет функцию сосудистой защиты [1, 8] через гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, которые имеют 1α-гидроксилазу, которая преобразует 25(ОН)D в 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(ОН)₂D], естественный лиганд рецептора витамина D [12, 19].

Целью настоящего исследования было изучить частоту дефицита/недостаточности 25(OH)D в плазме крови и установить взаимосвязи с показателями артериально-

го давления и функцией эндотелия сосудов у лиц с $A\Gamma$ и ИБС.

Материалы и методы. С сентября по март 2010 г. и в мае 2011 г. нами проведено клинико-диагностическое обследование 135 жителей западного региона Беларуси с АГ (39,3%) и ИБС (60,7%), 34 мужчин и 101 женщин в возрасте 59,65±8,16 лет и 28 практически здоровых лиц (группа I). В мае 2011 г. набор проводился методом одномоментного обследования совместно с группой исследователей из отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Института геронтологии НАМН Украины». Из общего числа мы обследовали 57 лиц в 2010 г. (группа II) и 78 в 2011 г. (группа III). Критериями включения в исследование были подтвержденная ранее ИБС (опросник G. Rose, изменения на ЭКГ, инфаркт миокарда в анамнезе, велоэргометрический тест, данные коронарографии) и/или АГ. В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ, сахарным диабетом, острыми инфекционными заболеваниями, нарушениями функции печени и почек, недостаточностью кровообращения свыше I степени, а также заболеваниями, требующими приема гормональных препаратов.

Измерен ряд антропометрических данных — рост, масса тела, по общепризнанной формуле рассчитан индекс массы тела (ИМТ) — вес в кг/рост в метрах 2 , а также офисное систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС).

Определение уровня кальция (Ca) и фосфора (P) в плазме крови проводилось унифицированным колориметрическим методом на спектрофотометре «Salar».

Исследование показателей липидограммы проводили электрофоретическим методом на шестиканальном спектрофотометре «Salar» (РБ) с определением общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ).

На базе центральной научно-исследовательской лаборатории ГрГМУ определяли содержание паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови на иммуноферментном анализаторе «Sunrise» фирмы «Тесап» (Австрия) с применением реаген-

тов «DRG» (США). На этом же аппарате с применением реагентов «DRG» определяли 25(ОН)D в 2010 году. Определение 25(ОН)D в сыворотке крови в 2011 году проводилось на базе отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Института геронтологии НАМН Украины» тоже иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе Eleksys 2010 (Roche Diagnostics, Германия) тестсистемами Cobas.

 \mathbf{C} помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (РБ) оценивалась функция эндотелия сосудов предплечья при проведении пробы с реактивной гиперемией, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с). Методом реоимпедансографии измерялась исходная скорость кровенаполнения обоих предплечий в покое (после 10-15 минутного пребывания больного в горизонтальном положении) и в течении 5 минут после декомпрессии манжеты, давление в которой повышали на 50 мм рт. ст. от исходного. Реактивную гиперемию оценивали как эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) показатель относительного изменения от исходной максимальной скорости кровенаполнения (Adz/dt) в течение первой минуты после прекращения окклюзии. ЭЗВД считалась сохраненной, если $\Delta dz/dt$ coставлял более 12%. Признаком дисфункции эндотелия (ДЭ) 1-ой степени считали диапазон значений $\Delta dz/dt$ от 12% до -2% через 1 минуту после снятия манжетки, от -2% до -15% — соответствовал 2-ой степени ДЭ, менее -15% соответствовал 3-ей степени ДЭ. Эластичность артериальной стенки считалась сохраненной при СРПВ <12 м/с.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с поприкладных программ мощью пакета «STATISTICA 7.0». Представление данных соответствовало характеру их распределения: при нормальном (по критерию Шапиро-Уилка) - в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), при отличном от нормального - в виде медианы (Ме) и межквартильного размаха [LQ-UQ]. При нормальном распределении для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух групп переменной ис-

Tom 15, № 2, 2012

пользовали критерий Стьюдента (t). Если распределение переменной не соответствовало нормальному, сравнение двух независимых групп изучаемой переменной проводили с помощью теста Манна-Уитни. Для оценки связи между переменными использовали корреляционный анализ Пирсона (r) и непараметрический корреляционный анализ Спирмана (R). Для исследования влияния нескольких факторов, а также их композиций на величину изучаемого показателя применялся многофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Диагностическая значимость определялась с помощью ROC-анализа. Нулевая гипотеза отвергалась на уровне значимости р≤0,05 для каждого из использованных тестов.

Результаты. Общая характеристика обследованных групп представлена в таблице 1, из которой видно, что группа практически здоровых лиц отличалась (p<0,05) от обеих групп пациентов по большинству указанных показателей, в то время как группы пациентов отличались только по полу — в группе II мужчины составили 35% против 18% (p=0,026) в группе III и САД, поскольку в группе III лиц с АГ было больше — 46% против 30% в группе II (p>0,05). Дисперсионный анализ ANOVA показал достоверные отличия (p<0,05) между группой мужчин и женщин (40 и 123 соответ-

ственно) по весу, росту, ЧСС по критериям Kruskal-Wallis and Median test.

Как видно из таблицы 2, основные группы, сформированные с использованием одних и тех же критериев включения и исключения, но в разные годы, статистически достоверно различались только по уровню 25(ОН)D плазмы крови. ЭЗВД была сохраненной у 29% обследованных. Признаки ДЭ I степени диагностированы в 22% случаев, ДЭ II ст. в 26%, ДЭ III ст. в 23% случаев. Эластичность артериальной стенки оставалась сохраненной у всех обследованных с АГ, в группе ИБС СРПВ >12 м/с установлена у 11 лиц (13%).

Несовпадение результатов объясняется тем, что определение концентрации 25(ОН) D в 2010 и в 2011 годах производилось в (сертифицированных) ториях, неидентичными методиками. Тем не менее, математические методы позволяют объединять разнородные группы в одну выборку посредством нормировки (стандартизации) исходных данных. В результате нормирования показатель утрачивает зависимость от факторов, по которым он был стандартизирован, в данном случае - года и методики определения [Римжа]. Нормально распределенные случайные величины Х с помощью линейного преобразования z=(x-M)/s (где M и σ^2 – соответ-

Таблица1. Демографические и антропометрические данные обследуемых групп

Показатели	Группа I	Группа II	Группа III
Количество обследованных, n	28	57	78
Возраст, лет	45,8±6,93	61,3±8,03	60 [55-64]
	$p_1 = 0.0001$		
	p ₂ =0,0001		
Пол, м/ж	6/22	20/37	14/64
			p ₁ =0,03
Рост, см	$165,79\pm6,51$	$165,17\pm7,38$	$163,27\pm7,61$
Вес, кг	$73,25\pm10,84$	80,94±19,07	80,74±13,38
	$p_1 = 0.03$		
	$p_2 = 0,009$		
ИМТ, кг/м ²	$26,67\pm3,86$	$29,55\pm5,05$	$30,45\pm5,02$
	$p_1 = 0.01$		
	$p_2 = 0,0005$		
САД, мм рт.ст	120,0 [115-125]	130,0 [120-140]	140,0 [120-160]
	$p_1 = 0.0003$		p ₁ =0,03
	p ₂ =0,00001		-
ДАД, мм рт.ст	80,0 [70-90]	90,0 [80-100]	90,0 [80-100]
	$p_1 = 0.0004$		
	p ₂ =0,00006		
ЧСС, уд/мин	$68,71\pm12,09$	68,81±11,74	72,38±11,16

Примечания: p_1 — различия при сравнении с группой II, p_2 — различия при сравнении с группой III.

Показатели	Группа I	Группа II	Группа III
Количество обследованных, n	28	57	78
Са, ммоль/л	$2,35\pm0,12$	$2,32\pm0,17$	$2,32\pm0,13$
Р, ммоль/л	$0,95\pm0,28$	$1,04\pm0,16$	$0,91\pm0,27$
ΠΤΓ, pg/ml	$51,8\pm20,9$	42,68 [32,36; 72,47]	51,43 [33,69; 72,23]
25(OH)D, nmol/l	$44,2\pm17,95$	20,40 [16,10; 30,90]	29,86 [19,95;49,07]
	$p_1 = 0.0001$		p ₁ =0,005
	$p_2 = 0.039$		1
ОХС, ммоль/л	$5,05\pm1,06$	$5,55\pm0,91$	$5,06\pm1,03$
ЛПВП, ммоль/л	-	$1,63\pm0,49$	_
ЛПНП, ммоль/л	-	$3,35\pm1,15$	_
ТГ, ммоль/л	$1,7\pm 1,26$	$1,48\pm0,75$	$1,67\pm0,70$
СРПВ, м/с	$6,49\pm2,27$	4,9 [3,7;10,0]	5,65 [3,7;8,75]
$\Delta dz/dt,\%$	9,6 [-3,26;20,9]	-4,9 [-19,5;11,4]	-0,2 [-8,9;14,6]

 Π р и м е ч а н и я : p_1 — различия при сравнении с группой II, p_2 — различия при сравнении с группой III.

ственно среднее значение и дисперсия изучаемого признака) сводятся к одному и тому же распределению, которое называется стандартным. Для стандартного нормального распределения $Z_{\text{среднеe}} = 0$, а s = 1. Стандартизировав таким методом данные исходных групп, получим однородные выборки. Однородные же совокупности можно объединить в одну и тем самым получить о ней более полную информацию, а, следовательно, и сделать более надежные выводы [3].

В наиболее часто используемой классификации статуса витамина D его дефицит расценивается при уровне в плазме крови 25(OH)D<50 nmol/l, недостаточность 51-75 nmol/l и достаточный (оптимальный) уровень при 25(OH)D>75 nmol/l [4, 5]. Peзультаты анализа обеспеченности витамином D, полученные после объединения стандартизированных показателей сывороточного содержания 25(ОН)D у пациентов основных групп и лиц группы сравнения (n=156), свидетельствуют, что свыше 95% обследованных испытывают недостаточность витамина D (рис. 1). He установлено достоверных различий по частоте встречаемости дефицита/недостаточности 25(ОН)D между группами и в зависимости от диагноза.

Нами установлены достоверные (p<0,05) обратные корреляционные связи между 25(OH)D стандартизированным и массой тела (r=-0,21), 25(OH)D стандартизированным и ИМТ (r=-0,19), 25(OH)D стандартизированным и ЧСС (r=-0,19). Обратная корреляционная связь между 25(OH)

D стандартизированным и ДАД (r=-0,17; p<0,05) была сильнее в группе мужчин (r=-0,378; p<0,05). Достоверных корреляционных связей между уровнем 25(OH)D и другими исследуемыми показателями не установлено.

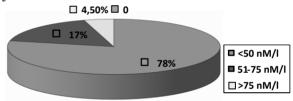


Рис. 1. Частота встречаемости дефицита, недостаточности и достаточности витамина D в изучаемой популяции лиц западного региона Беларуси.

Оценка значимости уровня 25(ОН)D плазмы крови для прогноза (диагностики) повышения САД проводилась с помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic-анализа). Площадь под ROCкривой, построенной на основании данных об уровне 25(ОН)D и величине САД (рис. 2), равнялась 0,611 (95% доверительный интервал 0.512 - 0.711; p<0.05). Оптимальная точка разделения, позволяющая в 90% случаев сделать истинно положительное заключение (чувствительность) о том, что величина САД у пациента свыше 140 мм рт.ст. соответствовала сывороточной концентрации 25(OH)D 17 nmol/l (и ниже). При уровне 25(OH)D в крови 72 nmol/l (и выше) доля истинно отрицательных случаев (специфичность) также достигает 90%, то есть с такой надежностью можно исключить у пациентов наличие повышенного САД.

Tom 15, № 2, 2012

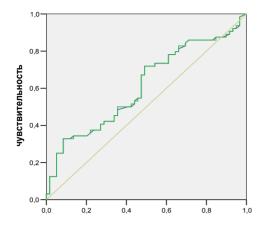


Рис. 2. ROC-кривая, построенная на основании данных об уровне 25(OH)D и величине САД.

С помощью многофакторного дисперсионного анализа ANOVA (рис. 3) установлено, что показатели ИМТ и ДАД совместно вносят достоверный вклад в величину дисперсии стандартизированного показателя сывороточной концентрации 25(ОН) D (F=4,94, p<0,03): при повышенных значениях ДАД (выше 90 мм рт.ст.) уровень 25(ОН)D плазмы крови не зависит от ИМТ, но если величина ДАД не превышает верхнюю границу нормы (менее 90 мм рт.ст.), то при нормальном ИМТ уровень 25(ОН) D плазмы крови существенно выше, чем у лиц с ИМТ>29.0 кг/м².

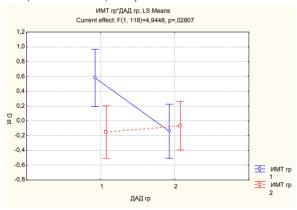


Рис. 3. Вклад ИМТ и ДАД в значение дисперсии 25(OH)D стандартизированного.

Пациенты, страдающие АГ (53 человека), существенно отличались от пациентов с ИБС (82 человека) по таким параметрам, как возраст (соответственно $53,77\pm6,91$ и $63,45\pm6,50$ лет, p=0,00001), уровень в сыворотке крови ЛПНП (соответственно $2,77\pm0,79$ и $3,63\pm1,20$ ммоль/л, p=0,009), и ТГ (соответственно $1,06\pm0,42$ и $1,67\pm0,73$ ммоль/л, p=0,005). Отличий по частоте встречаемости дефицита/недостаточности $25(\mathrm{OH})\mathrm{D}$ в плазме крови ни от всей выборки, ни между группами не получено. У пациентов с ИБС (n=55) установлена прямая корреляционная связь между уровнем в плазме крови $25(\mathrm{OH})\mathrm{D}$ стандартизированным и показателем $33\mathrm{BJ} - \Delta\mathrm{dz/dt}$ (R=0,33; p=0,014), что подтверждает влияние витамина Д на эндотелий сосудистой стенки и может свидетельствовать о роли недостаточности $25(\mathrm{OH})\mathrm{D}$ в патогенезе ИБС.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать следующие выводы: распространенность низкого уровня витамина D у лиц западного региона Беларуси с кардиоваскулярной патологией очень высокая. Содержание 25(ОН) D в плазме крови ниже 17 nmol/l ассоциировано с повышением САД. Установлены обратные корреляционные взаимосвязи между содержанием 25(ОН)D в плазме крови и весом, ИМТ, ДАД. В группе лиц с ИБС установлена прямая корреляционная связь между содержанием 25(ОН)D в плазме крови и величиной эндотелийзависимой вазодилатации.

Литература

- Bassuk S.S., Manson J.A.E. Does Vitamin D Protect Against Cardiovascular Disease? // J. of Cardiovasc. Trans. Res. - 2009. - 2. - P. 245-250.
- Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. // Arch. Intern. Med. – 2008. – 168(11). – P. 1174–80.
- 3. *Gmurman V.Ye.* Theory of chances and mathematical statistics. 1977. 479 p.
- Holick M.F. Vitamin D and Health: Evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. Clinic Rev Bone Miner Metab. 2009;7:2-19.
- Holick M.F. Vitamin D deficiency. // N Engl J Med. – 2007. – 357. – P. 266-281.
- Judd S.E., Nanes M.S., Ziegler T.R. et al. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – 87. – P. 136-141.
- Lind L. et al. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. // Am. J. Hypertens. – 1995. – 8. – P. 894-901.
- Manson J.E., Bassuk S.S. Vitamin D and cardiovascular disease. // Menopause Management. – 2009. – 18(1). – P. 28–31.

"Проблеми остеології"

- Margolis K.L., Martin L.W., Ray R.M. et al. A Prospective Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels, Blood Pressure, and Incident Hypertension in Postmenopausal Women. // Am. J. Epidemiol. First published online: November 29, 2011.
- 10.Martins 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. 167. P. 1159-1165.
- 11. Mithal A., Wahl D.A., Bonjour J.-P. et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. // Osteoporosis Int. 2009. 20. P. 1807-1820.
- 12.Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007. 92(6). P. 2017–2029.
- 13.Rimzha M.I. The most common mistakes in using the statistical method in epidemiological practice. // Healthcare in Belarus. 1994. 6. P. 35-39.

- 14.Rueda S., Fernóndez-Fernóndez C., Romero F. et al. Vitamin D, P, and the metabolic syndrome in severely obese subjects. // Obes. Surg. – 2008. – 18. – P. 151-154.
- 15. Scragg R., Holdaway I., Jackson R., Lim T. Plasma 25-hydroxyvitamin D_3 and its relation to physical activity and other heart disease risk factors in the general population. // Ann. Epidemiol. 1992. 2. P. 697-703.
- 16.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. 20. P. 713-719.
- 17. Vaidya A., Forman J.P. Vitamin D and Hypertension: Current Evidence and Future Directions. // Hypertension. 2010. 56(5). P. 774-779.
- 18. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. // Circulation. 2008. 117(4). P. 503–511.
- 19. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. // Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2006. 92(1). P. 39–48.

Tom 15, № 2, 2012