УДК 616.12+615.133.2+577.161.22
DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-25-33

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ЛИЦ СТАРШЕ 50 ЛЕТ ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА: ОДНОМОМЕНТНОЕ АМБУЛАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Л.В. Михайлова[1], М.А. Коваленко[2], Л.С. Литвинова[1], Н.Д. Газатова[1], М.А. Вульф[1]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», ул. А. Невского, 14, Калининград, Российская Федерация, 236041; [2] Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Калининградской области», ул. Дмитрия Донского, 3, Калининград, Российская Федерация, 236022

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• У лиц старше 50 лет с факторами сердечно-сосудистого риска выявлена связь уровня витамина D с расчетной скоростью клубочковой фильтрации и уровнем триглицеридов. Дефицит витамина D чаще наблюдался у лиц, перенесших острый коронарный синдром. У них же чаще встречались абдоминальное ожирение и сахарный диабет 2-го типа, что подтверждает связь недостаточности витамина D с метаболическим синдромом. Высокая распространенность как недостаточности витамина D, так и метаболического синдрома в популяции обусловливает необходимость проведения дальнейших более масштабных исследований по выявлению взаимосвязи уровня витамина D и факторов сердечно-сосудистого риска.

Цель	Оценка уровня витамина D у лиц старше 50 лет с наличием/отсутствием каротидного атеросклероза.
Материалы и методы	Проведено одномоментное обсервационное исследование, в которое включено 70 амбулаторных пациентов старше 50 лет: 17 (24%) мужчин и 53 (76%) женщины. Средний возраст больных составил 66 (60; 72) лет. Всем обследованным выполнены сбор анамнеза, антропометрия, биохимическое исследование плазмы крови с определением показателей липидного спектра, глюкозы, креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации, эхокардиографическое исследование. Наличие каротидного атеросклероза определено при помощи ультразвукового исследования сонных артерий. Уровень 25-OH витамина D в сыворотке крови исследован методом иммуноферментного анализа (25-OH vitamin D ELISA).
Результаты	Около половины (46%) обследованных лиц имели недостаточное содержание витамина D в плазме крови, при этом его дефицит (менее 20 нг/мл) определен у 9% пациентов. У лиц с каротидным атеросклерозом уровень витамина D был несколько ниже в сравнении с лицами без него, однако различия не достигали статистической значимости. У лиц, перенесших острый коронарный синдром, наблюдалось статистически значимое снижение уровня витамина D, большинство таких пациентов имели сахарный диабет и абдоминальное ожирение. Выявлены статистически значимые умеренные связи уровня витамина D с уровнями триглицеридов ($r = –0,33$; $p<0,05$) и расчетной скорости клубочковой фильтрации ($r = 0,26$; $p<0,05$), что подтверждает связь дефицита витамина D с метаболическим синдромом. Статистической закономерности между уровнем витамина D и другими лабораторными биохимическими показателями, а также морфологическими изменениями сердца и сосудов не обнаружено.
Заключение	Недостаточное содержание витамина D в плазме крови чаще встречается у лиц с острым коронарным синдромом в анамнезе, среди них чаще выявляют сахарный диабет и абдоминальное ожирение, что подтверждает связь дефицита витамина D с метаболическим синдромом.
Ключевые слова	Дефицит витамина D • Каротидный атеросклероз • Метаболический синдром • Ультразвуковое исследование сонных артерий • Острый коронарный синдром

Поступила в редакцию: *26.10.2022;* ***поступила после доработки:*** *07.11.2022;* ***принята к печати:*** *05.12.2022*

Для корреспонденции: *Лариса Викторовна Михайлова, mihalysa@mail.ru; адрес: ул. А. Невского, 14, Калининград, Российская Федерация, 236041*

Corresponding author: *Larisa V. Mikhailova, mihalysa@mail.ru; address: 14, A. Nevsky str., Kaliningrad, Russian Federation, 236041*

VITAMIN D DEFICIENCY IN PERSONS OVER 50 YEARS OF AGE WITH AND WITHOUT CAROTID ARTERY ATHEROSCLEROSIS: A CROSS-SECTIONAL OUTPATIENT STUDY

L.V. Mikhailova[1], M.A. Kovalenko[2], L.S. Litvinova[1], N.D. Gazatova[1], M.A. Vulf[1]

[1] Immanuel Kant Baltic Federal University, 14, A. Nevskogo St., Kaliningrad, Russian Federation, 236016;
[2] Federal State Healthcare Institution "Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Kaliningrad Region", 3, Dm. Donskoy St., Kaliningrad, Russian Federation, 236022

Highlights

• The association between vitamin D levels and estimated glomerular filtration rate and triglyceride levels was revealed in people with cardiovascular risk factors aged older than 50 years. Vitamin D deficiency was more frequently noted in patients with acute coronary syndrome. They also were more likely to have abdominal obesity and type 2 diabetes mellitus, indicating the association between vitamin D deficiency and metabolic syndrome. The high prevalence of both vitamin D deficiency and metabolic syndrome in the population necessitates further larger-scale studies to identify the relationship between vitamin D levels and cardiovascular risk factors.

Aim	To assess the level of vitamin D in people older than 50 years with the presence/absence of carotid artery atherosclerosis.
Methods	The single-stage observational study was conducted, the study included 70 outpatients over 50 years of age, of which 17 (24%) were men and 53 (76%) were women. The mean age of the patients was 66 (60; 72) years. All examined patients underwent history taking, anthropometry, biochemical examination of blood plasma with the determination of lipid spectrum, glucose, creatinine and estimated glomerular filtration rate, echocardiographic examination. The presence of carotid atherosclerosis was determined by ultrasound examination of the carotid arteries. The study of the level of 25-OH vitamin D in blood serum was carried out by enzyme immunoassay (25-OH vitamin D ELISA).
Results	It was found that about half (46%) of the examined persons have insufficient levels of vitamin D in the blood plasma, while its deficiency (less than 20 ng/mL) was determined in 9% of patients. Individuals with carotid atherosclerosis had slightly lower levels of vitamin D than those without it, but the differences did not reach statistical significance. In acute coronary syndrome survivors, there was a statistically significant decrease in vitamin D levels, the vast majority of these patients had diabetes mellitus and abdominal obesity. Statistically significant moderate relationships were found between vitamin D levels and triglyceride levels ($r = –0.33$; $p<0.05$) and estimated glomerular filtration rate ($r = 0.26$; $p<0.05$), which confirms the association of vitamin D deficiency with metabolic syndrome. No statistical regularity was found between the level of vitamin D and other laboratory biochemical parameters, as well as morphological changes in the heart and blood vessels.
Conclusion	Insufficient content of vitamin D in blood plasma is more common in individuals with a history of acute coronary syndrome, among them diabetes mellitus and abdominal obesity are more often detected, which confirms the relationship of vitamin D deficiency with metabolic syndrome.
Keywords	Vitamin D deficiency • Carotid atherosclerosis • Metabolic syndrome • Carotid ultrasound • Acute coronary syndrome

Received: *26.10.2022;* ***received in revised form:*** *07.11.2022;* ***accepted:*** *05.12.2022*

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ОКС – острый коронарный синдром
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД – сахарный диабет
ТГ – триглицериды

Введение

Дефицит витамина D широко распространен вследствие низкого воздействия ультрафиолетового излучения, недостаточного потребления витамина с пищей и метаболических изменений [1]. Дефицит данного витамина традиционно связан с

рахитом у детей и остеопорозом/остеомаляцией у взрослых. В последние годы появляется все больше доказательств внескелетной роли витамина D: описана связь дефицита витамина с некоторыми видами рака, аутоиммунными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов, инфекционными заболеваниями и нейрокогнитивной дисфункцией [2]. Низкий уровень метаболитов витамина D (25(OH)D и 1,25(OH)2D) ассоциирован с повышением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых событий [3–5], при этом недостаточность данного витамина ассоциирована с нарушением функции эндотелия и развитием атеросклероза [6]. Показана связь дефицита витамина D с ишемической болезнью сердца [7, 8]. Значительный вклад в развитие атеросклероза и смертность от сердечно-сосудистых осложнений вносят кардиометаболические факторы, входящие в кластер метаболического синдрома, который характеризуется наличием абдоминального ожирения, гипергликемии/СД 2-го типа, атерогенной дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ) [9]. Результаты наблюдательных исследований показали отрицательную связь между концентрацией в сыворотке крови 25-OH витамина D и компонентами метаболического синдрома, такими как гликемия натощак, АГ, а также триглицериды [10, 11].

Цель исследования – оценка уровня витамина D у лиц старше 50 лет с наличием/отсутствием каротидного атеросклероза.

Материалы и методы

Одномоментное обсервационное неконтролируемое исследование проведено на базе КДЦ ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» с марта по октябрь 2021 г. Протокол исследования соответствовал принципам Хельсинкской декларации, исследование получило одобрение независимого этического комитета ЦКИ ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта».

Критерии включения: возраст 50 лет и старше на момент исследования и подписанное информированное согласие. Критерии невключения в исследование: острые или тяжелые хронические заболевания в фазе обострения и злокачественные новообразования, подтвержденные клинически.

В исследование включено 70 амбулаторных пациентов, из них 17 (24%) мужчин и 53 (76%) женщины. Средний возраст пациентов составил 66 (60; 72) лет. Самому молодому пациенту на момент включения в исследование было 50 лет, самому пожилому – 84 года. Доля пациентов среднего возраста (до 60 лет) составила 20% (14 пациентов), пожилого возраста (от 60 до 75 лет) – 67% (47 пациентов), старческого возраста (75 лет и старше) – 13% (9 пациентов).

Всем обследованным проведен сбор анамнеза с целью выявления факторов сердечно-сосудистого риска и наличия заболеваний. АГ наблюдалась у 48 (69%) пациентов, 30 (43%) имели стенокардию напряжения, у 10 (14%) больных в анамнезе отмечена госпитализация в кардиологический стационар в связи с диагнозом «острый коронарный синдром» (ОКС). Наличие наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям (АГ, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) отметили 44 (63%) пациента, при этом семейный анамнез был отягощен по инфаркту миокарда у 31 (44%) пациента, по инсульту у 11 (16%) пациентов. Курящих среди обследованной популяции было 12 (17%) человек, столько же, 12 (17%) пациентов, имели в анамнезе СД 2 типа. Оценка антропометрических параметров включала расчет индекса массы тела по формуле Кетле, измерение окружности талии. Избыточная масса тела выявлена у 29 (41%) пациентов, ожирение I степени – у 17 (24%), ожирение II степени – у 6 (9%), ожирение III степени – у 1 (1%) больного. Количество лиц с нормальной массой тела составило 17 (24%) человек.

Всем обследованным проведен биохимический анализ крови с определением уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы плазмы, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI.

Эхокардиографическое исследование проведено на ультразвуковом аппарате Accuvix XG (Samsung Medison, Южная Корея). Стандартный протокол эхокардиографического исследования включал измерение размеров левого предсердия и объемов левого желудочка (конечный диастолический объем), расчет индекса массы миокарда левого желудочка, расчет фракции выброса левого желудочка по методу Тейхольца. Ультразвуковое исследование сонных артерий выполнено на ультразвуковом аппарате экспертного класса Philips Affiniti 50 (Philips, США) в горизонтальном положении. Определяли толщину интимы-медии сонных артерий, критерием атеросклеротических бляшек являлось локальное утолщение до 1,5 мм и более.

Исследование уровня витамина D3 (25(OH)D) в сыворотке крови проведено методом иммуноферментного анализа с применением фотометра для микропланшетов Model 680 Microplate Reader (Bio-Rad, Hercules, США) и автоматизированной станции для мойки микропланшетов Bio-Plex Pro II Microplate Wash Station (Bio-Rad, Hercules, США). Дефицит витамина D оценен по критериям Российской ассоциации эндокринологов 2015 г.: уровень витамина D в плазме крови более 30 нг/мл – нормальное содержание витамина D, 20–30 нг/мл – недостаточность витамина D, менее 20 нг/мл – дефицит витамина D, менее 10 нг/мл – критически низкий уровень витамина D [12].

Статистический анализ

Анализ полученных данных проведен с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США) и STATISTICA 7.0 (StatSoft, США). В связи с преобладанием отличного от нормального распределения данных непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me, 25%; 75%). Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Достоверность различий непрерывных данных оценивали с помощью парного U-критерия Манна – Уитни, для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости признака применяли F-критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05; при $p<0,05$ различия считали статистически значимыми. Корреляционный анализ проводили по Спирмену. Сила связи оценена при $r<0,25$ как слабая, при $0,25<r<0,75$ – как умеренная.

Результаты

Все обследуемые разделены на две подгруппы по признаку наличия атеросклероза сонных артерий по результатам ультразвукового исследования: подгруппа А – лица с атеросклеротическими бляшками, подгруппа В – без атеросклероза сонных артерий. В обследованной популяции лиц старше 50 лет у 44 человек выявлены атеросклеротические бляшки в сонных артериях, что составило 63%.

Подгруппы не различались статистически значимо по полу, хотя в подгруппе А несколько чаще встречались мужчины. Средний возраст больных в этой подгруппе был выше, также в ней было статистически значимо больше пациентов с АГ, СД и ишемическая болезнь сердца (табл. 1).

При анализе антропометрических показателей в подгруппе с атеросклерозом сонных артерий несколько чаще встречались лица с избыточным весом и ожирением, хотя различия были незначимы. Несмотря на то что по окружности талии различия не достигали статистической значимости, количество лиц с абдоминальным ожирением было выше в подгруппе с атеросклерозом сонных артерий (табл. 2).

Уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и коэффициента атерогенности в обеих подгруппах превышали нормальные показатели не только у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском и выше, которых в обследуемой популяции было большинство, но также и здоровых людей. При этом средний уровень триглицеридов в подгруппе с атеросклерозом был выше нормы, а в подгруппе без атеросклероза не превышал нормальных значений. Уровень глюкозы плазмы крови был несколько выше в подгруппе с атеросклерозом, что, по всей видимости, объясняется большим количеством лиц с СД в этой подгруппе (см. табл. 2). По уровню рСКФ статистически значимых различий между подгруппами не отмечено.

При анализе результатов ультразвукового исследования сердца и сосудов выявлено, что в подгруппе с атеросклерозом средний показатель толщины интимы-медии сонных артерий был статистически значимо выше, что объясняется локальным утолщением комплекса при формировании атеросклеротических бляшек. Размер левого предсердия в парастернальной позиции и конечный диастолический объем левого желудочка были статистически значимо выше в подгруппе с атеросклерозом, что свидетельствует о формировании патологического ремоделирования сердца. При этом статистических различий в показателях индекса массы миокарда левого желудочка и фракции выброса левого желудочка между подгруппами не обнаружено (табл. 3).

В обследуемой популяции дефицит витамина D (менее 20 нг/мл) выявлен у 6 (9%) человек, из них критически низкий уровень (менее 10 нг/мл) – у 1 (1%), недостаточность витамина D (20–30 нг/мл) определена у 26 (37%), достаточное содержание витамина D (более 30 нг/мл) – у 38 (54%) обследованных. При этом уровень витамина D был несколько ниже в подгруппе с атеросклерозом,

Таблица 1. Основные характеристики подгрупп А и В
Table 1. Main characteristics of subgroups A and B

Показатель / Indicator	Подгруппа А / Subgroup A, n = 44	Подгруппа В / Subgroup B, n = 26
Возраст, лет / Age, years	68 (64; 72)*	63 (57; 64)
Мужчины / Men, n (%)	12 (27)	5 (19)
Женщины / Women, n (%)	32 (73)	21 (81)
АГ / АН, n (%)	37 (84)*	11 (42)
СД в анамнезе / History of DM, n (%)	11 (25)*	1 (4)
ОКС в анамнезе / History of ACS, n (%)	9 (20)*	1 (4)
Стенокардия напряжения / Angina pectoris, n (%)	26 (59)*	4 (15)
Курение / Smoking, n (%)	9 (20)	3 (12)

Примечание: ** различия статистически значимы (p<0,05); АГ – артериальная гипертензия; ОКС – острый коронарный синдром; СД – сахарный диабет.*
Note: ** differences are statistically significant (p<0,05); ACS – acute coronary syndrome; AH – arterial hypertension; DM – diabetes mellitus.*

однако различия статистически незначимы. Количество лиц с нормальным уровнем витамина D в подгруппе с атеросклерозом составило 48%, тогда как в подгруппе без атеросклероза – 65%, различия статистически незначимы (табл. 4).

При оценке корреляций уровня витамина D определены статистически значимые связи: умеренная негативная связь с уровнем триглицеридов (r = –0,33; p<0,05) и умеренная положительная связь с уровнем рСКФ (r = 0,26; p<0,05) (рис. 1, 2). С другими антропометрическими, биохимическими и морфологическими показателями связи не обнаружено.

При разделении популяции обследованных лиц на подгруппы по признаку наличия в анамнезе перенесенного ОКС выявлены статистически значимые различия в уровне витамина D. Именно среди лиц, перенесших эпизод ОКС, было больше лиц с СД и абдоминальным ожирением, также они имели более высокий уровень триглицеридов и более низкую СКФ, различия статистически значимы (табл. 5).

В подгруппе лиц с ОКС в анамнезе дефицит витамина D (менее 20 нг/мл) выявлен у 2 (20%) человек, из них критически низкий уровень (менее 10 нг/мл) – у 1 (10%) пациентки с СД 2-го типа, рСКФ составила 36 мл/мин/1,73м^2 и соответствовала хронической болезни почек 3Б стадии.

Обсуждение

Согласно современным представлениям, дефицит витамина D ассоциирован с факторами риска

Таблица 2. Антропометрические и метаболические показатели в подгруппах А и В
Table 2. Anthropometric and metabolic indicators in subgroups A and B

Показатель / Indicator	Подгруппа А / Subgroup A, n = 44	Подгруппа В / Subgroup B, n = 26
Ожирение / Obesity, n (%)	17 (39)	7 (27)
Избыточный вес / Overweight, n (%)	20 (45)	9 (35)
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2	29 (26; 32)	27 (23; 31)
ОТ, см / Waist, cm	99 (90; 108)	92 (87; 99)
Абдоминальное ожирение / Abdominal obesity, n (%)	33 (75)*	12 (46)
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	6,4 (5,5; 7,4)	6,3 (5,5; 7,1)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/L	1,4 (1,2; 1,7)	1,6 (1,3; 2,0)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/L	4,3 (3,4; 5,2)	4,2 (3,4; 5,0)
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/L	1,8 (1,1; 1,9)	1,3 (1,1; 1,5)
КА / CA	3,9 (2,5; 4,7)	3,2 (2,3; 4,0)
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	5,7 (4,6; 5,9)	5,5 (4,4; 5,3)
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2 / eGFR, mL/min/1.73 m^2	67 (57; 75)	71 (62; 82)

Примечание: ** различия статистически значимы (p<0,05); ИМТ – индекс массы тела; КА – коэффициент атерогенности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОТ – окружность талии; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТГ – триглицериды.*
Note: ** differences are statistically significant (p<0,05); BMI – body mass index; CA – coefficient of atherogenicity; eGFR – estimated glomerular filtration rate; HDL – high-density lipoproteins; LDL – low-density lipoproteins; TG – triglycerides.*

Таблица 3. Морфологические показатели сердечно-сосудистой системы в подгруппах А и В
Table 3. Morphological characteristics of the cardiovascular system in subgroups A and B

Показатель / Indicator	Подгруппа А / Subgroup A, n = 44	Подгруппа В / Subgroup B, n = 26
ТИМ, мм / TIM, mm	0,89 (0,8; 0,9)*	0,82 (0,8; 0,8)
ЛП, мм / Left atrium, mm	38,3 (36; 40)*	35,5 (34,8; 38)
КДО, мл / End diastolic volume, mL	88 (75; 110)*	78 (70; 80)
ФВ / EF, %	63 (61; 65)	62 (60-; 65)
ИММЛЖ, г/м^2 / LVMI, g/m^2	68,7 (61; 73)	64,3 (58; 70)

Примечание: ** различия статистически значимы (p<0,05); ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; ЛП – левое предсердие; ТИМ – толщина интимы-медии; ФВ – фракция выброса.*
Note: ** differences are statistically significant (p<0,05); EF – ejection fraction; LVMI – left ventricular mass index; TIM – thickness of intimate media.*

Таблица 4. Уровень витамина D в подгруппах А и В
Table 4. Vitamin D levels in subgroups A and B

Показатель / Indicator	Подгруппа А / Subgroup A, n = 44	Подгруппа В / Subgroup B, n = 26
Уровень витамина D, нг/мл / Vitamin D level, ng/mL	31,3 (22,7; 38,9)	38,1 (24,1; 44,3)
Витамин D в норме / Normal vitamin D levels, n (%)	21 (48)	17 (65)

Примечание: ** различия статистически незначимы (p≥0,05).*
Note: ** differences are not statistically significant (p≥0.05).*

сердечно-сосудистых заболеваний: риск сниженного уровня данного витамина повышен у лиц мужского пола, при ожирении, АГ, СД и увеличивается с возрастом, а также в периоды низкой инсоляции. Наше исследование проведено в весенне-летний период, при этом среди обследованных лиц старше 50 лет почти половина имели недостаточное содержание витамина D в плазме крови, что согласуется с данными других исследований о высокой распространенности гиповитаминоза D среди взрослых [13]. Показано, что уровень витамина D снижается у лиц с метаболическим синдромом и его компонентами [6, 10, 11]. В нашем исследовании найдены корреляции уровня витамина D с уровнем триглицеридов (r = –0,33; p<0,05). Хотя связь между гиповитаминозом D и вызванными ожирением метаболическими нарушениями хорошо известна, на сегодняшний день механизмы этой взаимосвязи до конца не выяснены. Предполагается, что они в основном связаны с депонированием витамина D в жировой ткани из-за его липофильных свойств, а также с его прямым действием на адипогенез, регуляцию секреции инсулина, модуляцию чувствительности к инсулину в периферических тканях и модуляцию иммунного ответа [14].

Мы также выявили умеренную связь уровня витамина D с рСКФ (r = 0,26; p<0,05), что подтверждается в работах других авторов [10, 15, 16]. Вопреки ожиданиям, мы не обнаружили иных корреляций уровня витамина D с антропометрическими, биохимическими параметрами и морфологическими показателями сердечно-сосудистой системы. Вероятно, это связано с неоднородностью популяции и малой выборкой в нашем исследовании.

Большинство исследователей единодушны во мнении, что недостаточность витамина D связана с атеросклерозом, при этом у пациентов с субклиническим атеросклерозом или стабильным течением ишемической болезни сердца реже встречается дефицит витамина D [6, 17]. Напротив, у больных ОКС без диабета низкий уровень витамина D связан с общей и сердечно-сосудистой смертностью [18, 19], у пациентов с низким уровнем витамина D чаще встречается окклюзирующее поражение коронар-

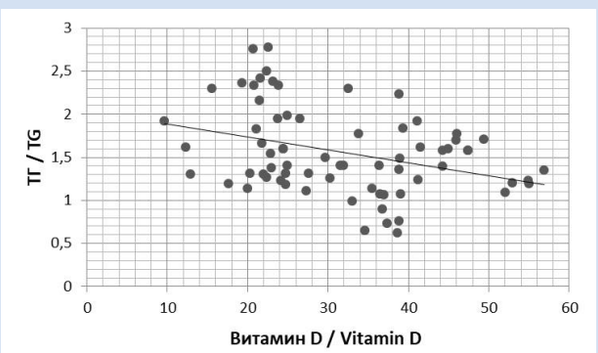

Рисунок 1. Корреляции уровня витамина D и триглицеридов (ТГ) в обследованной популяции
Figure 1. Correlations of vitamin D levels with triglyceride (TG) levels in the study population

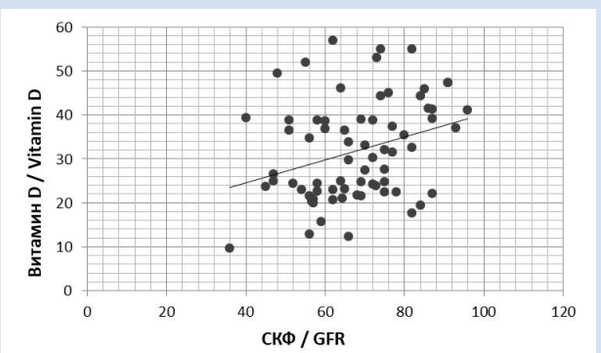

Рисунок 2. Корреляции уровня витамина D и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в обследованной популяции
Figure 2. Correlations of vitamin D levels with glomerular filtration rate (GFR) levels in the study population

Таблица 5. Характеристика подгрупп с ОКС и без ОКС в анамнезе
Table 5. Characteristics of subgroups with and without history of ACS

Показатель / Indicator	Подгруппа с ОКС / Subgroup with ACS, n = 10	Подгруппа без ОКС / Subgroup without ACS, n = 60
Возраст, лет / Age, years	70 (65; 74)*	66 (60; 71)
Мужчины / Men, n (%)	2 (20)	15 (25)
АГ / AH , n (%)	9 (90)	39 (65)
СД в анамнезе / History of DM, n (%)	6 (60)*	6 (10)
Курение / Smoking, n (%)	3 (30)	11 (15)
Абдоминальное ожирение / Abdominal obesity, n (%)	9 (90)*	36 (60)
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/L	2,1 (1,3; 2,2)*	1,5 (1,0; 1,7)
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2 / eGFR, mL/min/1.73 m^2	58 (51; 69)*	70 (60; 81)
Уровень витамина D, нг/мл / Vitamin D level, ng/mL	21,2 (17,1; 24,3)*	35,7 (23,9; 41,3)
Витамин D в норме / Normal vitamin D levels, n (%)	1 (10)*	37 (62)

Примечание: ** различия статистически значимы (p<0,05); АГ – артериальная гипертензия; ОКС – острый коронарный синдром; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД – сахарный диабет; ТГ – триглицериды.*
Note: ** differences are statistically significant (p<0,05); ACS – acute coronary syndrome; AH – arterial hypertension; DM – diabetes mellitus; eGFR – estimated glomerular filtration rate; TG – triglycerides.*

ных артерий [20]. У обследованных с СД 2-го типа недостаток витамина D ассоциирован с более тяжелым течением ОКС и служит предиктором более обширного поражения коронарных артерий [21]. Эти данные также согласуются с результатами нашего исследования: в подгруппе лиц с каротидным атеросклерозом уровень витамина D был несколько ниже, чем у лиц без бляшек в сонных артериях, однако различия не достигали статистической значимости. При разделении же обследованных лиц по признаку наличия/отсутствия в анамнезе ОКС обнаружено, что 90% пациентов, перенесших ОКС, имели недостаточное содержание витамина D в плазме крови, а средний уровень витамина D в этой подгруппе был статистически значимо ниже по сравнению с лицами без ОКС в анамнезе. Примечательно, что в подгруппе лиц, перенесших эпизод ОКС, выявлено статистически значимое увеличение количества пациентов с СД, абдоминальным ожирением и более высоким уровнем ТГ, что подтверждает взаимосвязь уровня витамина D, метаболического и острого коронарного синдромов.

Заключение

В проведенном исследовании выявлены некоторое снижение уровня витамина D среди пациентов старше 50 лет с каротидным атеросклерозом и большее количество лиц с его дефицитом в сравнении с лицами без атеросклероза, однако различия не достигли статистической значимости. Определена умеренная по силе связь уровня витамина D с такими факторами риска, как уровень рСКФ и уровень ТГ. Статистической закономерности между уровнем витамина D и другими факторами сердечно-сосудистого риска, а также морфологическими изменениями сердца и сосудов не определено. При этом подавляющее число обследованных с наличием в анамнезе ОКС имели недостаточное содержание витамина D в плазме крови, среди них чаще встречались лица с СД и абдоминальным ожирением, что подтверждает связь дефицита витамина D с метаболическим синдромом.

Требуются дальнейшие исследования для поиска механизмов взаимосвязи уровня витамина D и факторов сердечно-сосудистого риска, в том числе компонентов метаболического синдрома, а также для выявления прогностической роли факторов, определяющих уровень витамина D, в том числе генетических, в развитии кардиоваскулярных событий у лиц, входящих в группу сердечно-сосудистого риска.

Конфликт интересов

Л.В. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Коваленко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Литвинова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Д. Газатова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Вульф заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Михайлова Лариса Викторовна, кандидат медицинских наук доцент кафедры терапии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5070-5955

Коваленко Марина Анатольевна, начальник кабинета функциональной диагностики федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Калининградской области», Калининград, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8164-0645

Литвинова Лариса Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор директор центра иммунологии и клеточных биотехнологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5231-6910

Газатова Наталья Динисламовна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией экспериментальных исследований препаратов крови центра иммунологии и клеточных биотехнологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4646-3436

Author Information Form

Mikhailova Larisa V., PhD, Associate Professor at the Department of Therapy, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Immanuel Kant Baltic Federal University”, Kaliningrad, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5070-5955

Kovalenko Marina A., Head of the Functional Diagnostics Office, Federal State Healthcare Institution “Medical and Sanitary Unit” of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8164-0645

Litvinova Larisa S., PhD, Professor, Director of the Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Immanuel Kant Baltic Federal University”, Kaliningrad, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5231-6910

Gazatova Natalia D., PhD, Head of the Laboratory of Experimental Studies of Blood Products, Center for Immunology and Cellular Biotechnology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Immanuel Kant Baltic Federal University”, Kaliningrad, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4646-3436

Вульф Мария Александровна, кандидат биологических наук научный сотрудник Центра иммунологии и клеточных биотехнологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4989-045X

Vulf Maria A., PhD, Researcher at the Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Immanuel Kant Baltic Federal University", Kaliningrad, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4989-045X

Вклад авторов в статью	**Author Contribution Statement**
МЛВ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	MLV – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
КМА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	KMA – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
ЛЛС – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	LLS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
ГНД – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	GND – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
ВМА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	VMA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Haq A., Svobodová J., Imran S., Stanford C., Razzaque M.S. Vitamin D deficiency: A single centre analysis of patients from 136 countries. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016 ;164:209-213. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.007.

2. Bouillon R.. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. Front Horm Res. 2018;50:72-88. doi: 10.1159/000486072.

3. Hutchinson M.S., Grimnes G., Joakimsen R.M., Figenschau Y., Jorde R. Low serum 25- hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study. Eur J Endocrinol 2010;162:935-42. doi: 10.1530/EJE-09-1041.

4. Liu L., Chen M., Hankins S.R., Nùñez A.E., Watson R.A., Weinstock P.J., Newschaffer C.J., Eisen H.J.; Drexel Cardiovascular Health Collaborative Education, Research, and Evaluation Group. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Mortality From Heart Failure and Cardiovascular Disease, and Premature Mortality from All Cause in United States Adults. Am J Cardiol 2012;110(6):834-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.013.

5. Kestenbaum B., Katz R., de Boer I., Hoofnagle A., Sarnak M.J., Shlipak M.G., Jenny N.S., Siscovick D.S. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1433-41. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.069.

6. Oruc C.U., Akpinar Y.E., Amikishiyev S., Uzum A.K., Salmaslioglu A., Gurdol F., Omer B. Hypovitaminosis D is associated with endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. Curr Vasc Pharmacol. 2017;15(2):152–157. doi: 10.2174/1570161114666161003093443.

7. Pilz S., Gaksch M., Kienreich K., Grübler M., Verheyen N., Fahrleitner-Pammer A., Treiber G., Drechsler C., Ó Hartaigh B., Obermayer-Pietsch B., Schwetz V., Aberer F., Mader J., Scharnagl H., Meinitzer A., Lerchbaum E., Dekker J.M., Zittermann A., März W., Tomaschitz A. Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors. Hypertension. 2015;65:1195-1201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05319.

8. Robinson-Cohen C., Hoofnagle A.N., Ix J.H., Sachs M.C., Tracy R.P., Siscovick D.S., Kestenbaum B.R., de Boer I.H. Racial differences in the association of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with coronary heart disease events. JAMA 2013;310:179-88. doi: 10.1001/jama.2013.7228.

9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. Circulation. 2002;106:3143–3421. doi: 10.1161/circ.106.25.3143.

10. Barbalho S.M., Tofano R.J., Campos A.L., Rodrigues A.S., Quesada K., Bechara M.D., de Alvares Goulart R., Oshiiwa M. Association between vitamin D status and metabolic syndrome risk factors. Diab Met Syndr Clin Res Rev. 2018: 12(4):501-507. doi:10.1016/j.dsx.2018.03.011.

11. Godala M., Materek-Kuśmierkiewicz I., Moczulski D., Szatko F., Gaszyńska E., Tokarski S., Kowalski J. Estimation of plasma 25(OH)D vitamin deficiency in patients with metabolic syndrome. Pol Merkur Lekarski. 2016;40(239):288–291.

12. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62. № 4. С. 60-84. doi:10.14341/probl201662460-84

13. Milazzo V., De Metrio M., Cosentino N., Marenzi G., Tremoli E. Vitamin D and acute myocardial infarction. World J Cardiol. 2017;9(1):14-20. doi: 10.4330/wjc.v9.i1.14.

14. Greco E.A., Lenzi A., Migliaccio S. Role of Hypovitaminosis D in the Pathogenesis of Obesity-Induced Insulin Resistance. Nutrients. 2019;11(7):1506. doi: 10.3390/nu11071506.

15. Nakhl S., Sleilaty G., El Samad S., Saliba Y., Chahine R., Farès N. Association between vitamin D deficiency and lipid and non-lipid markers of cardiovascular diseases in the middle east region. Eur J Clin Nutr. 2019;73(6):850-858. doi: 10.1038/s41430-018-0280-1.

16. Verdoia M., Nardin M., Rolla R., Negro F., Gioscia R., Afifeh A.M.S., Viglione F., Suryapranata H., Marcolongo M., De Luca G.; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Prognostic impact of Vitamin D deficiency in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. Eur J Intern Med. 2021;83:62-67. doi: 10.1016/j.ejim.2020.08.016.

17. Dziedzic E.A., Gąsior J.S., Pawłowski M., Wodejko-Kucharska B., Saniewski T., Marcisz A., Dąbrowski M.J. Vitamin D level is associated with severity of coronary artery atherosclerosis and incidence of acute coronary syndromes in non-diabetic cardiac patients. Arch Med Sci. 2019;15(2):359-368. doi: 10.5114/aoms.2019.83291.

18. Naesgaard P.A., León de la Fuente R.A., Nilsen S.T., Pönitz V., Brügger-Andersen T., Grundt H., Staines H., Nilsen D.W. Suggested Cut-Off Values for Vitamin D as a Risk Marker for Total and Cardiac Death in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome. Front Cardiovasc Med. 2016;3:4. doi: 10.3389/fcvm.2016.00004.

19. Correia L.C., Sodré F., Garcia G., Sabino M., Brito M., Kalil F., Barreto B., Lima J.C., Noya-Rabelo M.M. Relation of severe deficiency of vitamin D to cardiovascular mortality during acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2013;111(3):324-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.006.

20. Богачев Р.С., Михайлова Л.В., Шитова Е.С., Мордвинцев В.В., Анкудович В., Добрынина У.А., Козел А.Ю., Газатова Н.Д.. Дефицит витамина D у пациентов с острым коронарным синдромом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (2): 12-20. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-12-20.

21. Gondim F., Caribé A., Vasconcelos K.F., Segundo A.D., Bandeira F. Vitamin D Deficiency Is Associated with Severity of Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes and High Rates of Sun Exposure. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2016;9:37-41. doi: 10.4137/CMED.S39427.

REFERENCES

1. Haq A., Svobodová J., Imran S., Stanford C., Razzaque M.S. Vitamin D deficiency: A single centre analysis of patients from 136 countries. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016 ;164:209-213. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.007.

2. Bouillon R.. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. Front Horm Res. 2018;50:72-88. doi: 10.1159/000486072.

3. Hutchinson M.S., Grimnes G., Joakimsen R.M., Figenschau Y., Jorde R. Low serum 25- hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study. Eur J Endocrinol 2010;162:935-42. doi: 10.1530/EJE-09-1041.

4. Liu L., Chen M., Hankins S.R., Nùñez A.E., Watson R.A., Weinstock P.J., Newschaffer C.J., Eisen H.J.; Drexel Cardiovascular Health Collaborative Education, Research, and Evaluation Group. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Mortality From Heart Failure and Cardiovascular Disease, and Premature Mortality from All Cause in United States Adults. Am J Cardiol 2012;110(6):834-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.013.

5. Kestenbaum B., Katz R., de Boer I., Hoofnagle A., Sarnak M.J., Shlipak M.G., Jenny N.S., Siscovick D.S. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. J Am Coll Cardiol. 2011;58:1433-41. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.069.

6. Oruc C.U., Akpinar Y.E., Amikishiyev S., Uzum A.K., Salmaslioglu A., Gurdol F., Omer B. Hypovitaminosis D is associated with endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. Curr Vasc Pharmacol. 2017;15(2):152–157. doi: 10.2174/1570161114666161003093443.

7. Pilz S., Gaksch M., Kienreich K., Grübler M., Verheyen N., Fahrleitner-Pammer A., Treiber G., Drechsler C., Ó Hartaigh B., Obermayer-Pietsch B., Schwetz V., Aberer F., Mader J., Scharnagl H., Meinitzer A., Lerchbaum E., Dekker J.M., Zittermann A., März W., Tomaschitz A. Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors. Hypertension. 2015;65:1195-1201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05319.

8. Robinson-Cohen C., Hoofnagle A.N., Ix J.H., Sachs M.C., Tracy R.P., Siscovick D.S., Kestenbaum B.R., de Boer I.H. Racial differences in the association of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with coronary heart disease events. JAMA 2013;310:179-88. doi: 10.1001/jama.2013.7228.

9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. Circulation. 2002;106:3143–3421. doi: 10.1161/circ.106.25.3143.

10. Barbalho S.M., Tofano R.J., Campos A.L., Rodrigues A.S., Quesada K., Bechara M.D., de Alvares Goulart R., Oshiiwa M. Association between vitamin D status and metabolic syndrome risk factors. Diab Met Syndr Clin Res Rev. 2018: 12(4):501-507. doi:10.1016/j.dsx.2018.03.011.

11. Godala M., Materek-Kuśmierkiewicz I., Moczulski D., Szatko F., Gaszyńska E., Tokarski S., Kowalski J. Estimation of plasma 25(OH)D vitamin deficiency in patients with metabolic syndrome. Pol Merkur Lekarski. 2016;40(239):288–291.

12. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. Problems of Endocrinology. 2016;62(4):60-84. (In Russian) doi:10.14341/probl201662460-84

13. Milazzo V., De Metrio M., Cosentino N., Marenzi G., Tremoli E. Vitamin D and acute myocardial infarction. World J Cardiol. 2017;9(1):14-20. doi: 10.4330/wjc.v9.i1.14.

14. Greco E.A., Lenzi A., Migliaccio S. Role of Hypovitaminosis D in the Pathogenesis of Obesity-Induced Insulin Resistance. Nutrients. 2019;11(7):1506. doi: 10.3390/nu11071506.

15. Nakhl S., Sleilaty G., El Samad S., Saliba Y., Chahine R., Farès N. Association between vitamin D deficiency and lipid and non-lipid markers of cardiovascular diseases in the middle east region. Eur J Clin Nutr. 2019;73(6):850-858. doi: 10.1038/s41430-018-0280-1.

16. Verdoia M., Nardin M., Rolla R., Negro F., Gioscia R., Afifeh A.M.S., Viglione F., Suryapranata H., Marcolongo M., De Luca G.; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Prognostic impact of Vitamin D deficiency in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. Eur J Intern Med. 2021;83:62-67. doi: 10.1016/j.ejim.2020.08.016.

17. Dziedzic E.A., Gąsior J.S., Pawłowski M., Wodejko-Kucharska B., Saniewski T., Marcisz A., Dąbrowski M.J. Vitamin D level is associated with severity of coronary artery atherosclerosis and incidence of acute coronary syndromes in non-diabetic cardiac patients. Arch Med Sci. 2019;15(2):359-368. doi: 10.5114/aoms.2019.83291.

18. Naesgaard P.A., León de la Fuente R.A., Nilsen S.T., Pönitz V., Brügger-Andersen T., Grundt H., Staines H., Nilsen D.W. Suggested Cut-Off Values for Vitamin D as a Risk Marker for Total and Cardiac Death in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome. Front Cardiovasc Med. 2016;3:4. doi: 10.3389/fcvm.2016.00004.

19. Correia L.C., Sodré F., Garcia G., Sabino M., Brito M., Kalil F., Barreto B., Lima J.C., Noya-Rabelo M.M. Relation of severe deficiency of vitamin D to cardiovascular mortality during acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2013;111(3):324-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.006.

20. Bogachev R.S., Mikhailova L.V., Shytova E.S., Mordvincev V.V., Ankudovich V., Dobrynina U.A., Kozel A.Y., Gazatova N.D.. Vitamin D deficiency in patients with acute coronary syndrome. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (2): 12-20. (In Russian) doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-12-20

21. Gondim F., Caribé A., Vasconcelos K.F., Segundo A.D., Bandeira F. Vitamin D Deficiency Is Associated with Severity of Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes and High Rates of Sun Exposure. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2016;9:37-41. doi: 10.4137/CMED.S39427.

Для цитирования: *Михайлова Л.В., Коваленко М.А., Литвинова Л.С., Газатова Н.Д., Вульф М.А. Дефицит витамина D у лиц старше 50 лет при наличии и отсутствии каротидного атеросклероза: одномоментное амбулаторное исследование. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4S): 25-33. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-25-33*

To cite: *Mikhailova L.V., Kovalenko M.A., Litvinova L.S., Gazatova N.D., Vulf M.A. Vitamin D deficiency in persons over 50 years of age with and without carotid artery atherosclerosis: a cross-sectional outpatient study. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4S): 25-33. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-25-33*