

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Доян Ю.И.¹, Кичерова О.А.¹, Рейхерт Л.И.¹, Ахметьянов М.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ», Тюмень, e-mail: yul-gol25@yandex.ru

Витамин D является важнейшим микронутриентом, который не только оказывает значительное влияние на процессы формирования костной ткани, но и обладает целым рядом других «не кальциемических» эффектов. Дефицит витамина D способствует формированию снижения толерантности к глюкозе, увеличению массы тела, склонности к сахарному диабету, тем самым приносит существенный вклад в повышение риска сердечно-сосудистой патологии. Особый интерес вызывает его участие в физиологических и патологических процессах в центральной нервной системе. Влияние низкого уровня витамина D на выраженность когнитивных нарушений, параметров вертебробазиллярной дисфункции до сих пор остается малоизученным. Не менее значимым в последние годы в медицинской практике является изучение комплаенса к проводимой терапии, как основополагающего предиктора благоприятного течения хронических заболеваний. Выявление неблагоприятных факторов, влияющих на приверженность пациентов к проводимой терапии, их своевременная коррекция позволит существенно повлиять на терапевтическое сотрудничество врача и пациента. Авторами проведено исследование 186 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне хронической ишемической болезни сердца. Наряду с оценкой неврологического статуса проведено исследование когнитивной функции, выраженности психоэмоциональных нарушений и приверженности пациентов к лечению. Установлено, что дефицит витамина D оказывает негативное влияние на когнитивную сферу и сопряжен с большей выраженностью психоэмоциональных нарушений, а также худшей приверженностью к лечению.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, витамин D, неврологические проявления, когнитивная дисфункция, тревога, депрессия, приверженность к лечению.

THE ROLE OF VITAMIN D IN THE FORMATION OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

Doyan Yu.I.¹, Kicherova O.A.¹, Reichert L.I.¹, Akhmetyanov M.A.¹

Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation», Tyumen, e-mail: yul-gol25@yandex.ru

Vitamin D is the most important micronutrient, which not only has a significant impact on the processes of bone tissue formation, but also has a number of other “non-calcemic” effects. Vitamin D deficiency contributes to the formation of a decrease in glucose tolerance, an increase in body weight, a tendency to diabetes mellitus, thereby making a significant contribution to the increased risk of cardiovascular disease. Of particular interest is its participation in physiological and pathological processes in the central nervous system. The effect of low vitamin D levels on the severity of cognitive impairment, parameters of vertebrobasilar dysfunction is still poorly understood. No less significant in recent years in medical practice is the study of compliance with ongoing therapy, as a fundamental predictor of a favorable course of chronic diseases. Identification of unfavorable factors influencing the adherence of patients to the therapy, their timely correction will significantly affect the therapeutic cooperation between the doctor and the patient. The authors conducted a study of 186 patients with dyscirculatory encephalopathy on the background of chronic coronary heart disease. Along with the assessment of the neurological status, a study of cognitive function, the severity of psycho-emotional disorders and patients' adherence to treatment was carried out. It has been established that vitamin D deficiency has a negative impact on the cognitive sphere and is associated with a greater severity of psycho-emotional disorders, as well as poor adherence to treatment.

Keywords: dyscirculatory encephalopathy, vitamin D, neurological manifestations, cognitive dysfunction, anxiety, depression, adherence to treatment.

Витамин D представляет собой жирорастворимое соединение, встречающееся в природе в виде двух форм: эргокальциферола (витамин D2) и холекальциферола (витамина

D3). Первый из вышеназванных имеет растительное происхождение и попадает в организм с пищей. Второй - синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей (295–310 нМ) в коже из предшественника – 7-дегидрохолестерола. Далее, для превращения в активную форму, происходит гидроксирование за счет 25-гидроксилазы в печени и 1 α -гидроксилазы в других тканях [1-3]. В современных условиях существует множество факторов, способствующих возникновению повсеместного дефицита витамина D: домашний образ жизни, урбанизация, проживание в северных широтах, различные диетические предпочтения, прием лекарственных препаратов, коморбидные состояния, недостаточная информированность населения. Кроме того, имеются немодифицируемые факторы в виде пигментации кожи, генетической предрасположенности к пониженным уровням витамина D.

Длительное время эффекты витамина D рассматривали только в сфере фосфорно-кальциевого обмена. Однако в последние десятилетия активно начали изучаться другие области влияния системы витамина D. К указанной системе относятся предшественники, активные метаболиты, переносчики, ферменты и рецепторы витамина D, участвующие в различных процессах в организме: воспалительных, аутоиммунных, в онкогенезе и т.д. [1-3]. Из областей воздействия витамина D на нервную систему можно выделить следующие: нейропластичность, воздействие на системы нейротрансмиттеров, нейропротекция, участие в нейротрофике [4-6]. Столь обширное вовлечение в различные процессы возможно в связи с тем, что система витамина D регулирует транскрипцию множества генов [7-9].

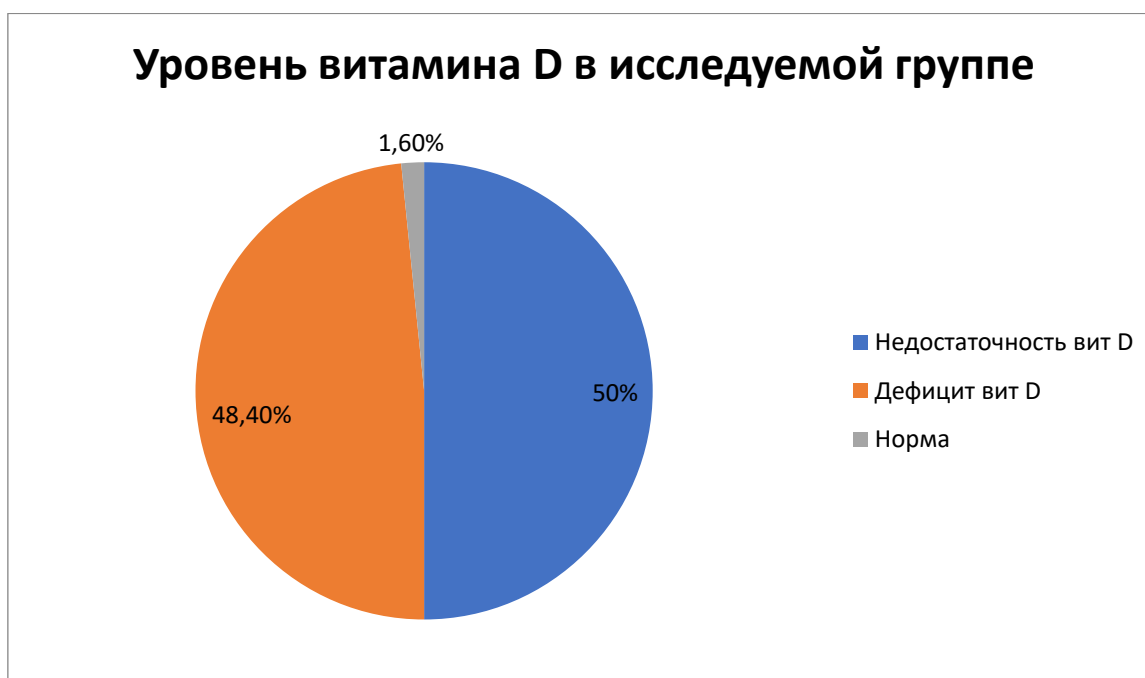
Цель исследования: изучить роль витамина D в формировании неврологических проявлений, когнитивной дисфункции и психоэмоциональных нарушений у больных ДЭП на фоне ХИБС.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое проспективное контролируемое исследование 186 пациентов с установленным диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП). Наряду со стандартным исследованием неврологического статуса использовались стандартизованные шкалы объективной оценки: ординальная шкала вертебробазилярной дисфункции (Шемагонов А.В., 2002), оценка ходьбы и равновесия Tinetti (M.E. Tinetti, 1986), проведено нейропсихологическое тестирование при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) и теста Мюнстерберга и исследование психоэмоциональной сферы при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), и шкалы комплаентности Мориски-Грин. Лабораторные исследования включали исследование в крови уровня колекальциферола (вит. D). Статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21, Statistica 10.

Результаты исследования и их обсуждение

Из общего количества обследованных больных (186 человек) 149 было представлено мужчинами (80%) и 37 - женщинами (20%). Средний возраст в исследуемой группе составил 63,3 + 2 года. Наиболее многочисленной была группа 61-70 лет (43%). Из сопутствующей патологии, наряду с хронической ишемической болезнью сердца, преобладали артериальная гипертония (у 99% пациентов) и дислипидемия (у 86%). Исходя из поставленных в работе задач, у больных исследуемой группы была проведена оценка уровня витамина D. При уровне витамина D ниже 20 нг/мл диагностировался его дефицит; показатели от 21 до 30 нг/мл расценивались как недостаточность; уровень выше 30 нг/мл соответствовал нормативным параметрам. Данные представлены на рисунке.



Концентрация витамина D у пациентов исследуемой группы

Мы установили, что у подавляющего большинства больных выявлена либо недостаточность (у 50% пациентов), либо дефицит (у 48,4% пациентов) витамина D. Лишь у 1,6% (3 человека) были установлены нормальные значения данного показателя.

С целью изучения влияния уровня витамина D на формирование неврологических нарушений, когнитивной дисфункции и состояние психоэмоциональной сферы у больных ДЭП на фоне ХИБС была проведена сравнительная оценка параметров неврологического статуса, показателей когнитивной функции и психоэмоционального статуса у больных разных групп. Данные представлены в таблице.

Оценка неврологических нарушений у пациентов с ДЭП на фоне ХИБС в зависимости от уровня витамина D

Оценка неврологических нарушений у пациентов с ДЭП на фоне ХИБС в зависимости от уровня витамина D. Параметр	n = 90		n = 93		p	
	Дефицит витамина D (менее 20 нг/мл)		Недостаточность витамина D (21-30 нг/мл)			
	n	% *	n	% **		
Жалобы пациентов и данные неврологического осмотра						
Жалобы на нарушение памяти	38	42,3	44	47,5	0,512	
Жалобы на нарушение сна	46	51,3	40	42,5	0,269	
Общемозговые симптомы	58	64,1	48	51,3	0,102	
Псевдобульбарный синдром	15	16,7	15	16,3	0,944	
Координаторные нарушения	46	51,3	57	61,3	0,207	
Глазодвигательные нарушения	22	24,4	16	17,5	0,289	
Ординальная шкала ВБД						
Головокружение	Нет	43	47,4	39	42,5	0,811
	Головокружение легкой степени	43	47,4	48	51,2	
	Умеренно выраженное головокружение	4	5,2	6	6,3	
	Выраженное головокружение	0	0	0	0	
Зрительные нарушения	Нет	24	27	19	20,0	0,334
	Легкой степени	55	61,5	68	73,6	
	Умеренной степени	11	11,5	6	6,4	
Кохлеарные нарушения	Нет	46	51,3	49	52,5	0,988
	Легкой степени	38	42,3	39	41,9	

	Умеренной степени	6	6,4	5	5,3	
	Тяжелой степени	0	0	0	0	
Статическая атаксия	Нет	61	67,9	67	72,2	0,639
	Легкой степени	22	24,4	24	25,7	
	Умеренной степени	5	5,5	2	2,1	
	Тяжелой степени	2	2,2	0	0	
Тест Тинетти						
Равновесие	Нет нарушений	1	1,3	2	2,5	0,904
	Легкой степени	9	10,3	11	11,3	
	Умеренной степени	67	74,4	65	70,0	
	Тяжелой степени	13	14,0	15	16,2	
Ходьба	Нет нарушений	33	37,2	34	36,3	0,781
	Легкой степени	47	51,2	49	52,5	
	Умеренной степени	9	10,3	10	11,3	
	Тяжелой степени	1	1,3	0	0,0	
Монреальская шкала						
Монреальская шкала	Общий балл по шкале МоСа 26-22 балла	63	70	84	90,3	<0,05
	Общий балл по шкале МоСа менее 21 балла	27	30	9	9,7	
Тест Мюнстерберга						

Тест Мюнстерберга	Норма	0	0	1	1,1	<0,05
	Легкие нарушения	4	4,4	32	34,4	
	Выраженные нарушения	86	95,6	60	64,5	
Шкала HADS						
Депрессия	Норма	15	16,7	85	92,9	<0,001
	Субклиническая депрессия	71	78,9	5	5,0	
	Клиническая депрессия	4	4,4	2	2,1	
Тревога	Норма	17	19,2	22	23,8	0,486
	Субклиническая тревога	68	75,3	67	71,9	
	Клиническая тревога	5	5,5	4	4,3	
Шкала Мориски-Грин						
Шкала Мориски-Грин	Не приверженные	73	82,1	25	27,2	<0,001
	Недостаточно приверженные	12	12,8	41	44,0	
	Норма	5	5,1	27	28,8	

* - процент встречаемости в группе с дефицитом витамина D;

** - процент встречаемости в группе с недостаточностью витамина D;

- p - достоверность статистических различий между исследуемыми группами.

При анализе данных, представленных в таблице, установлено, что параметры неврологического статуса и показатели вертебробазилярной дисфункции существенно не отличаются в группах пациентов с дефицитом витамина D и с недостаточностью витамина D.

Статистически достоверные различия между группами были выявлены в отношении когнитивных нарушений. Так, по данным Монреальской шкалы, 30% пациентов с дефицитом витамина D имели снижение показателей менее 21 балла (в группе с недостаточностью витамина D таких пациентов было 9,7%). Похожую тенденцию нам удалось отследить при оценке параметров теста Мюнстерберга. Так, в группе с дефицитом витамина D тяжелые нарушения выявлены у 86 пациентов (95,6%), а в группе с недостаточностью витамина D - у 60 пациентов (64,5%).

Достоверные отличия обнаружены и при оценке психоэмоционального статуса. Так, в группе с дефицитом витамина D чаще выявлялась субклиническая депрессия – у 71 пациента (78,9% против 5,0% в группе с недостаточностью витамина D).

Статистически значимые различия в группах удалось выявить также при оценке приверженности пациентов к лечению. Так, при оценке шкалы Мориски–Грин 73 пациента (82,1%) с дефицитом витамина D были не привержены к терапии; при этом в группе с недостаточностью витамина D таких пациентов было всего 25 (27,2%).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии дефицита витамина D преимущественно на когнитивную и психоэмоциональную сферу, что не противоречит результатам других исследований, продемонстрировавших значение витамина D и его метаболитов в синтезе ряда нейромедиаторов: ацетилхолина, катехоламинов, серотонина и дофамина [5]. В исследованиях на модели мышей было установлено, что чрезмерная экспрессия VDR в полосатом теле была связана с повышенной мотивацией к двигательной активности [10]. Кроме того, было обнаружено, что витамин D косвенно восстанавливает дофаминергические двигательные цепи благодаря своему нейротрофическому действию [11]. Таким образом, дефицит витамина D неблагоприятным образом сказывается на различных параметрах функционирования центральной нервной системы, а применение препаратов витамина D в комплексе терапевтических мероприятий может рассматриваться как эффективный инструмент управления нарушенными функциями [12-14]. В то же время разные медицинские сообщества имеют различные взгляды на оптимальные сывороточные дозы и дозы потребления витамина D. Так, Медицинская академия США рассматривает нормативные параметры в пределах от 20 до 50 нг/мл, в то время как Эндокринное сообщество, Международный фонд остеопороза и Американская гериатрическая ассоциация принимают за минимальный порог 30 нг/мл. Все эти показатели касаются пациентов с риском развития патологии опорно-двигательного аппарата и онкологическими заболеваниями [4; 5; 8]. В то

же время оптимальные общепризнанные показатели поддержки витамином D в общей популяции и у пациентов с неврологическими заболеваниями до сих пор выработаны не были. По всей видимости, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Белая Ж. Е. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 38. С.14-29.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D - смена парадигмы / Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2015. 464 с.
3. Долбня С.В. Витамин D и его биологическая роль в организме. Некальциемические эффекты витамина D (обзор литературы) // Вестник молодого ученого научно-практический журнал. 2015. № 4. С.24-34.
4. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. V.96. P. 1911–1930.
5. Máčová L., Bičíková M., Ostatníková D., Hill M., Stárka L. Vitamin D neurosteroid and autism. Physiol Res. 2017. V 66(3). P333–340. DOI: 10.33549/physiolres.933721.
6. Дроздов В.Н. Дефицит витамина D как фактор полиморбидности // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. Т.118, № 6. С. 82-88.
7. Шилин Д.Е. Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка// Клин. лаб. диагностика. 2010. № 12. С. 17-23.
8. Pertile R.A., Cui X., Eyles DW. Vitamin D signaling and the differentiation of developing dopamine systems. Neuroscience. 2016. V .333. P.193–203. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.07.020.
9. Stein M.S., Scherer S.C., Ladd K.S., Harrison L. C. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer’s disease. J Alzheimers Dis. 2011.26(3). P.477–484. DOI: 10.3233/JAD-2011-110149.
10. Zhang P., Rhodes J.S., Jr G.T., Perez S.D., Southey B.R., Rodriguez-Zas S.L. Brain region-dependent gene networks associated with selective breeding for increased voluntary wheel-running behavior. PLoS One. 2018. 13(8). DOI:10.1371/journal.pone.0201773.

11. Luo X., Ou R., Dutta R., Tian Y., Xiong H., Shang H. Association between serum vitamin D levels and Parkinson's Disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2018. 9. P.909. DOI: 10.3389/fneur.2018.00909.
12. Доян Ю.И., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Набиева Л.В. Клинико-прогностические аспекты течения дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца// *Медицинская наука и образование Урала.* 2019. Т.20. №1 (97). С. 185-189.
13. Зоткин Е. Г., Шварц Г.Я. Возможности клинического применения витамина D и его активных метаболитов// *Эффективная фармакотерапия.* 2013. № 38. С.50-59.
14. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Граф Л.В., Доян Ю.И. Современные проблемы дисциркуляторной энцефалопатии // *Медицинская наука и образование Урала.* 2019. Т.20. №3 (99). С. 173-176.