

ВИТАМИН D И ГЕРИАТРИЧЕСКИЙ СТАТУС: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГИОНА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

DOI: 10.37586/2686-8636-4-2024-21-29

УДК: 615.036.8

Мачехина Л.В.¹, Балашова А.В.¹, Ткачева О.Н.¹, Мамчур А.А.², Ерема В.В.², Иванов М.В.²,
Каштанова Д.А.², Шелли Е.М.¹, Ерусланова К.А.¹, Ильющенко А.К.¹, Румянцева А.М.², Юдин В.С.²,
Макаров В.В.², Кескинов А.А.², Юдин С.М.², Стражеско И.Д.¹

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

² ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Возросшая доля пожилых людей в популяции актуализирует изучение причин и способов модификации возраст-ассоциированных состояний. В немногочисленных зарубежных исследованиях описана практически тотальная распространенность недостаточности и дефицита 25-гидроксивитамина D у пожилых людей, а также его взаимосвязь с наличием некоторых гериатрических синдромов. Однако на данный момент неизвестно, сохраняются ли эти закономерности в более возрастной и менее изученной когорте долгожителей.

Цель. Оценить распространенность дефицита витамина D в когорте долгожителей центрального региона Российской Федерации (РФ) и изучить его взаимосвязь с наличием гериатрических синдромов.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе ОСП РГНКЦ ФГАОУ РНИМУ им. Пирогова МЗ РФ совместно с ФГБУ «ЦСП» ФМБА. В исследуемую группу включались лица в возрасте 90 лет и старше, для которых проводилась комплексная гериатрическая оценка со сбором анамнеза, применением гериатрических шкал и опросников (MMSE, SARC-F, MNA и другие). Уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке измерялся с помощью хемилюминесцентного анализа. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом (протокол № 30 от 24.12.2019). Статистический анализ и визуализация данных проводились с помощью языков программирования R версии 4.1.3 и Python версии 3.9.

Результаты. В исследование было включено 2938 человек от 90 до 107 лет. Средний уровень 25-гидроксивитамина D в группе составил 9 нг/мл, у 86,7% участников был выявлен дефицит 25(OH)D, у 8,4% — недостаточность. По результатам межгруппового сравнения значимую связь с группой уровня витамина D показали мальнутриция, саркопения и когнитивные нарушения. Однако при введении поправок на полноценность питания и физическую активность статистическая значимость ассоциации уровня витамина D сохранялась только для когнитивных нарушений.

Выводы. В данном исследовании впервые в РФ освещена проблема дефицита витамина D в популяции долгожителей и его взаимосвязь с наличием гериатрических синдромов. Полученные результаты об ассоциации дефицита витамина D с когнитивными нарушениями могут стать отправной точкой для последующих интервенционных исследований о возможности модификации данного состояния пищевыми добавками.

Ключевые слова: долгожители; 25-ОН витамин D; дефицит витамина D; гериатрические синдромы; мальнутриция; когнитивные нарушения; саркопения.

Для цитирования: Мачехина Л.В., Балашова А.В., Ткачева О.Н., Мамчур А.А., Ерема В.В., Иванов М.В., Каштанова Д.А., Шелли Е.М., Ерусланова К.А., Ильющенко А.К., Румянцева А.М., Юдин В.С., Макаров В.В., Кескинов А.А., Юдин С.М., Стражеско И.Д. Витамин D и гериатрический статус: когортное исследование долгожителей центрального региона Российской Федерации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024; 1 (17): 21–29. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2024-21-29

VITAMIN D AND GERIATRIC ASSESSMENT: A CROSS-SECTIONAL STUDY ON THE COHORT OF CENTENARIANS IN THE CENTRAL REGION OF RUSSIAN FEDERATION

Machekhina L.V.¹, Balashova A.V.¹, Tkacheva O.N.¹, Mamchur A.A.², Erema V.V.², Ivanov M.V.²,
Kashtanova D.A.², Tomilov E.V.¹, Eruslanova K.A.¹, Ilyushchenko A.K.¹, Rumyantseva A.M.², Yudin V.S.²,
Makarov V.V.², Keskinov A.A.², Yudin S.M.², Strazhesko I.D.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution «Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks» of the Federal Medical and Biological Agency; Russia, Moscow

Abstract

Background. The trend towards aging of the population is global, which makes the study of etiology, prevention and treatment of age-related disorders relevant. Increasing number of studies highlights the influence of 25-hydroxyvitamin D deficiency on health state in older people, as well as its correlation with geriatric syndromes prevalence. However, at the moment it is not known whether these patterns persist in patients older than 90 due to the limited number of studies on this population.

Aim. To assess the prevalence of vitamin D deficiency in a cohort of centenarians in the central region of Russian Federation and to study its relationship with the presence of geriatric syndromes.

Materials and methods. The study was carried out by Russian Gerontology Research and Clinical Centre of Pirogov Russian National Research Medical University and Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks. It was a cross-sectional study on the cohort of centenarians (90 years and older). Complex geriatric assessment was performed. Complex geriatric assessment included past medical history, geriatric scales and questionnaires (MMSE, SARC-F, MNA scores). Blood samples were taken to assess the 25-OH vitamin D levels using chemiluminescence method. The study is reviewed by the ethics committee (№ 30 24.12.2019). The statistical analysis was performed using Python version 3.9 and R version 4.1.3.

Results. The study included 3,235 people aged 90 to 107 years. Median level of 25-hydroxyvitamin D was 9 ng/ml, 86.7% of participants were found to be 25(OH)D deficient, and in 8.3% insufficiency 25(OH)D was detected. Using the intergroup analysis, the association between 25-OH vitamin D levels and some geriatric syndromes, such as malnutrition, sarcopenia and cognitive impairment was observed. However, after adjusting to physical activity and nutrition statistically significant association was demonstrated only for cognitive impairment.

Conclusion. The results obtained on the association between low levels of 25-OH vitamin D and cognitive impairment among centenarians confirm the importance of vitamin D deficiency prevention and might be starting point for future studies.

Keywords: nonagenarians; 25-OH vitamin D; vitamin D deficiency; geriatric syndromes; malnutrition; cognitive impairment; sarcopenia.

For citation: Macheikhina L.V., Balashova A.V., Tkacheva O.N., Mamchur A.A., Erema V.V., Ivanov M.V., Kashtanova D.A., Tomilov E.V., Eruslanova K.A., Plyushchenko A.K., Remyantseva A.M., Yudin V.S., Makarov V.V., Keskinov A.A., Yudin S.M., Strazhesko I.D. Vitamin D and Geriatric Assessment: A Cross-Sectional Study on the Cohort of Centenarians in the Central Region of Russian Federation. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 1(17): 21–29. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2024-21-29

ВВЕДЕНИЕ

Изучение факторов риска развития возраст-ассоциированных заболеваний в настоящее время является особенно актуальной задачей в связи с растущей долей пожилых людей в популяции. Повышенный интерес представляют потенциально модифицируемые факторы, в число которых входит и уровень витамина D.

Существует два основных источника поступления холекальциферола (витамина D₃): экзогенный — с продуктами питания, эндогенный — за счет синтеза в эпидермисе при условии инсоляции. Помимо основных функций витамина D, связанных с метаболизмом кальция [1], показано вовлечение кальциферола в метаболические пути, ответственные за иммунный ответ [2], пролиферацию клеток [3] и выработку некоторых гормонов [4]. В связи с таким многогранным эффектом витамина D растет число исследований, посвященных ассоциации его уровня с различными состояниями. Так, ранее был проведен ряд зарубежных исследований, показавших взаимосвязь между уровнем витамина D и такими гериатрическими синдромами (ГС), как старческая астения, остеопороз, саркопения, риск падений [4]. Однако более возрастная когорта, включающая людей старше 90 лет, остается в данном контексте малоизученной.

Для Российской Федерации дефицит витамина D является самостоятельной и широко распространенной проблемой. Согласно принятым в РФ клиническим рекомендациям, недостаточностью витамина D считается значение в сыворотке

в диапазоне 20–30 нг/мл, а значение менее 20 нг/мл расценивается как дефицит [5]. По данным российского многоцентрового поперечного исследования у взрослых людей до 50 лет средний уровень 25(OH) витамина D составил 20,9 нг/мл; у 84,0% участников его уровень соответствовал дефициту или недостаточности [6]. Данные зарубежных исследований указывают на практически тотальную недостаточность витамина D у людей старшего возраста [7]. В то же время достоверной информации о фактической распространенности дефицита витамина D у пожилых людей, и тем более долгожителей, в РФ нет.

В данном исследовании мы сосредоточились на когорте долгожителей центрального региона РФ. Для описанной группы была оценена распространенность дефицита витамина D и его взаимосвязь с наличием гериатрических синдромов.

ЦЕЛЬ

Оценить распространенность дефицита витамина D в когорте долгожителей центрального региона РФ и изучить его взаимосвязь с наличием гериатрических синдромов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**Набор участников исследования**

Исследование выполнено в рамках крупного научно-исследовательского проекта по изучению состояния здоровья долгожителей РФ на базе ОСП РГНКЦ ФГАОУ РНИМУ им. Пирогова МЗ РФ

совместно с ФГБУ «ЦСП» ФМБА, проводимого с 2019 года по настоящее время. В исследуемую группу включались лица в возрасте 90 лет и старше, предоставившие письменное информированное согласие на участие в исследовании, подписанное самостоятельно или законным представителем. Выборка формировалась произвольным способом: поиск участников осуществлялся с привлечением социальных служб, пансионатов для ветеранов труда, геронтологических центров и других гериатрических служб Москвы и Московской области.

Методы оценки состояния и анамнестических данных

Участникам исследования во время визита медицинской команды (врача и медицинской сестры) проводилась комплексная гериатрическая оценка со сбором анамнеза, применением гериатрических шкал и опросников (шкала оценки функционального статуса Бартел, краткая батарея тестов физического функционирования, динамометрия, скрининг «Возраст не помеха»). Подтверждение диагноза «старческая астения» проводилось при наборе семи и менее баллов по результатам краткой батареи тестов физического функционирования и по решению врача-гериатра.

Оценка когнитивного статуса осуществлялась с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE): значение < 24 баллов расценивалось как пороговое для выявления когнитивных нарушений (КН).

Для оценки статуса питания использовалась краткая шкала оценки питания (Mini Nutritional assessment, MNA): значение < 23,5 балла свидетельствовало о наличии риска мальнотриции, значение < 17 баллов свидетельствовало о наличии у участника мальнотриции. Выводы о наличии саркопении делались на основании лучшего показателя динамометрии: применялись референсные значения с учетом пола и индекса массы тела (ИМТ).

Оценка физической активности (ФА) проводилась при помощи разделения участников на 5 групп: 1 — «Практически не встает с кровати», 2 — «Передвигается по квартире, но не выходит из дома», 3 — «Выходит из дома только по необходимости», 4 — «Выходит на прогулку», 5 — «Занимается дополнительными физическими упражнениями».

Оценка риска падений проводилась с помощью самоопросника. Участниками с высоким риском падений считались те, кто утвердительно ответил на вопрос о падении за последний год.

Хронический болевой синдром оценивался с помощью шкалы ВАШ.

Наличие депрессии оценивалось с помощью шкалы GDS-5. Участники, набравшие более двух баллов, оценивались как имеющие депрессию.

Всем участникам осуществлялся забор крови с последующей оценкой уровня 25(OH)D

в сыворотке с помощью хемилюминесцентного анализа.

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ОСП РГНКЦ РНИМУ им. Пирогова, протокол № 30 от 24.12.2019.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с помощью языков программирования R версии 4.1.3 и Python версии 3.9.

Числовые переменные описывались с помощью следующих статистик:

1. Для всех переменных рассчитывалось количество непропущенных значений (N).

2. Для переменных с нормальным распределением рассчитывалось арифметическое среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Для сравнения групп использовался критерий Стьюдента. Нормальность распределения переменных рассчитывалась при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.

3. Для переменных с распределением, отличным от нормального, рассчитывались медиана (Me) и первый, третий квартили ([Q1, Q3]). Для сравнения групп использовался критерий Манна-Уитни.

Категориальные переменные описывались с помощью абсолютных и относительных количеств участников (в процентах с точностью до второго знака после запятой). Для сравнения использовались критерий χ^2 -квадрат и точный критерий Фишера.

С целью лучшей клинической интерпретации уровень витамина D в моделировании был учтен с шагом 10 нг/мл. Дополнительно участники группировались по дефициту (менее 20 нг/мл), недостаточности (от 20 до 30 нг/мл) и нормальному уровню (более 30 и до 100 нг/мл) витамина D.

В контексте изучения витамина D вводилась бинарная переменная «Наличие физической активности на улице». Для участников из групп 3–5 по ФА она принимала значение 1, для групп 1–2 — значение 0.

Изучались следующие ГС, представленные соответствующими бинарными категориальными переменными: старческая астения; мальнотриция; саркопения; депрессия; падения; хронический болевой синдром; нарушение функций тазовых органов; когнитивные нарушения. В случае отсутствия данных при изучении соответствующей переменной участник исследования исключался из подвыборки.

Риск развития каждого ГС моделировался отдельно с помощью логистической регрессии. Целевой переменной в каждом случае являлась бинарная переменная, выражающая наличие или отсутствие гериатрического синдрома. Предикторами в каждом случае являлись: уровень витамина D, пол, возраст, полноценность питания

(баллы MNA) и наличие физической активности на улице.

При оценке статистической значимости вводилась поправка Бонферрони на множественное сравнение. С учетом 25 проведенных на исследуемой выборке статистических тестов поправленный порог значимости для приводимых в статье значений p -value равен 0,002.

Результаты

За период с 2019 по 2022 год в исследование были включены 3235 человек в возрасте от 90 до 107 лет, соответствующих критериям включения. Медиана возраста составила 92 года. Все участники исследования проживают в Москве и ближайших регионах (Московской, Владимирской, Калужской, Тверской и Тульской областях). Полная

описательная характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

Медианный уровень 25(ОН)D в описанной популяции составил 9 нг/мл. В зависимости от уровня витамина D участники распределились по группам следующим образом:

- 1) дефицит витамина D — 86,7% (2546) участников;
- 2) недостаточность витамина D — 8,4% (246) участников;
- 3) нормальный уровень витамина D — 5,0% (146) участников.

В каждой из описанных групп оценивалась распространенность ГС. По результатам межгруппового сравнения (табл. 2) значимые различия по представленности в группах показали мальнуритиция, саркопения и когнитивные нарушения.

Таблица 1.

Общая характеристика исследуемой группы

Характеристики	Значения
Пол (N = 2938)	Жен — 74,4% Муж — 25,6%
Проживание (N = 2933)	В семье — 39,7% (1165) Интернат/дом престарелых/инвалидов — 12,2% (358) Один — 48,1% (1410)
Уровень образования (N = 2926)	Начальное или ниже — 20,1% (589) Среднее/ незаконченное высшее — 42,5% (12431) Высшее — 37,4% (1094)
MMSE, балл	24 [24; 27]
Когнитивный статус (N = 2938)	Без когнитивных нарушений — 53,6% С когнитивными нарушениями — 46,4%
Депрессия (N = 2891)	33,2% (960)
MNA, балл	32,8 [30,0; 35,9]
Статус питания (N = 2938)	Без мальнуритиции — 17,9% (579) Риск мальнуритиции — 69,1% (2 234) Мальнуритиция — 13,0% (422)
Саркопения (N = 2938)	92,4% (2715)
ИМТ, кг/м ²	25,5 [23,4; 28,3]
Уровень физической активности в настоящее время (N = 2 932)	Практически не встает с кровати — 5,5% (160) Передвигается по квартире, но не выходит из дома — 33,7% (989) Выходит из дома только по необходимости (магазин, аптека и др.) — 14,2% (415) Выходит на прогулку — 43% (1260) Занимается дополнительными физическими упражнениями (плавание, бег, организованные групповые занятия и т. д.) — 3,7% (108)
Шкала «Возраст не помеха», балл	3 [2; 4]
Старческая астения (N = 2938)	87,8% (2580)
Высокий риск падений (N = 2934)	55,3% (1637)
Хронический болевой синдром (N = 2936)	55,9% (1623)
Нарушение функций тазовых органов (N = 2937)	59,9% (1759)

Примечание: MMSE (Mini-Mental State Examination) — краткая шкала оценки психического статуса, MNA (Mini Nutritional assessment) — краткая шкала оценки питания, ИМТ — индекс массы тела

Таблица 2.

Распространенность гериатрических синдромов в группах участников с разным уровнем витамина D

Переменная		Уровень витамина D			p-value
		Дефицит (N = 2546, %)	Недостаточность (N = 246, %)	Норма (N = 146, %)	
Старческая астения (N = 2938, %)		2243 (88,1%)	209 (84,96%)	128 (87,67%)	$\chi^2 = 2,07, p = 0,359$
Статус питания (N = 2938, %)	Мальнотриция	326 (12,8%)	22 (8,94%)	15 (10,27%)	$\chi^2 = 23,62, p < 0,001$
	Риск мальнотриции	1790 (70,31%)	158 (64,23%)	92 (63,01%)	
Саркопения (N = 2938, %)		2373 (93,21%)	217 (88,21%)	125 (85,62%)	$\chi^2 = 18,08, p < 0,001$
Депрессия (N = 2891, %)		846 (33,8%)	71 (29,1%)	43 (29,86%)	$\chi^2 = 2,98, p = 0,227$
Высокий риск падений (N = 2931, %)		1407 (55,39%)	140 (56,91%)	90 (62,07%)	$\chi^2 = 2,60, p = 0,268$
Хронический болевой синдром (N = 2936, %)		1397 (54,91%)	140 (56,91%)	86 (58,9%)	$\chi^2 = 1,18, p = 0,555$
Нарушение функций тазовых органов (N = 2937, %)		1528 (60,04%)	134 (54,47%)	97 (66,44%)	$\chi^2 = 5,63, p = 0,059$
Когнитивные нарушения (N = 2938, %)		1217 (47,8%)	97 (39,43%)	49 (33,56%)	$\chi^2 = 16,49, p < 0,001$

Во всех группах, определенных по уровню витамина D, преобладали участники с риском мальнотриции. Наибольшая вероятность наличия мальнотриции наблюдалась в группе с дефицитом витамина D (12,8% участников с наличием мальнотриции в группе дефицита витамина D против 8,9% в группе с недостаточностью витамина D и 10,3% в группе с нормальным значением уровня витамина D). Для более глубокой оценки этой взаимосвязи были сравнены уровни 25(OH) D между группами с разным статусом питания (рис. 1). Значимые различия были обнаружены между всеми тремя группами ($p\text{-value} < 0,001$). Медиана концентрации витамина D последовательно снижается от группы с нормальным статусом питания к группе с наличием мальнотриции. Несмотря на то что во всех трех группах медиана концентрации 25(OH) D находится ниже нормальных значений, в группе с мальнотрицией она является критически низкой, в то время как в группе без мальнотриции концентрация может доходить почти до нижней границы уровня недостаточности. В то же время корреляция уровня витамина D с баллами по шкале MNA, отражающими полноценность питания, оказалась незначительной (коэффициент корреляции Пирсона 0,019, $p\text{-value} 0,302$).

В исследуемой когорте долгожителей уровень витамина D у женщин в среднем на 1,28 нг/мл ниже, чем у мужчин ($p\text{-value} < 0,001$) (рис. 2). При учете физической активности рассматривались две группы: те, кто выходит из дома для прогулки или

физических упражнений, и те, кто не покидает помещение. По данным на рисунке 2 можно заметить, что у выходящих на улицу долгожителей средний уровень витамина D на 2,54 нг/мл больше ($p\text{-value} < 0,001$). Корреляция с возрастом ожидаемо оказалась отрицательной (коэффициент корреляции Пирсона -0,09, $p\text{-value} < 0,001$). Однако с учетом поправки Бонферрони на множественное сравнение этот показатель не является статистически значимым.

С учетом результатов, представленных на рисунках 1 и 2, и ранее опубликованных данных о влиянии образа жизни на вероятность развития гериатрических синдромов нами была рассчитана многофакторная модель логистической регрессии с учетом всех описанных предикторов (уровень витамина D, пол, возраст, MNA, физическая активность). Результаты моделирования представлены в таблице 3. С учетом включения полноценности питания в модель в качестве ковариаты, для мальнотриции моделирование не проводилось.

По результатам моделирования наиболее сильную ассоциацию с наличием саркопии показывает уровень физической активности. Наличие активности на улице (вне зависимости от того, прогулки это или дополнительные физические упражнения) снижает риск возникновения саркопии у долгожителя на 90%. На этом фоне уровень витамина D теряет свою значимость в ассоциации с указанным синдромом ($p\text{-value} 0,005$).

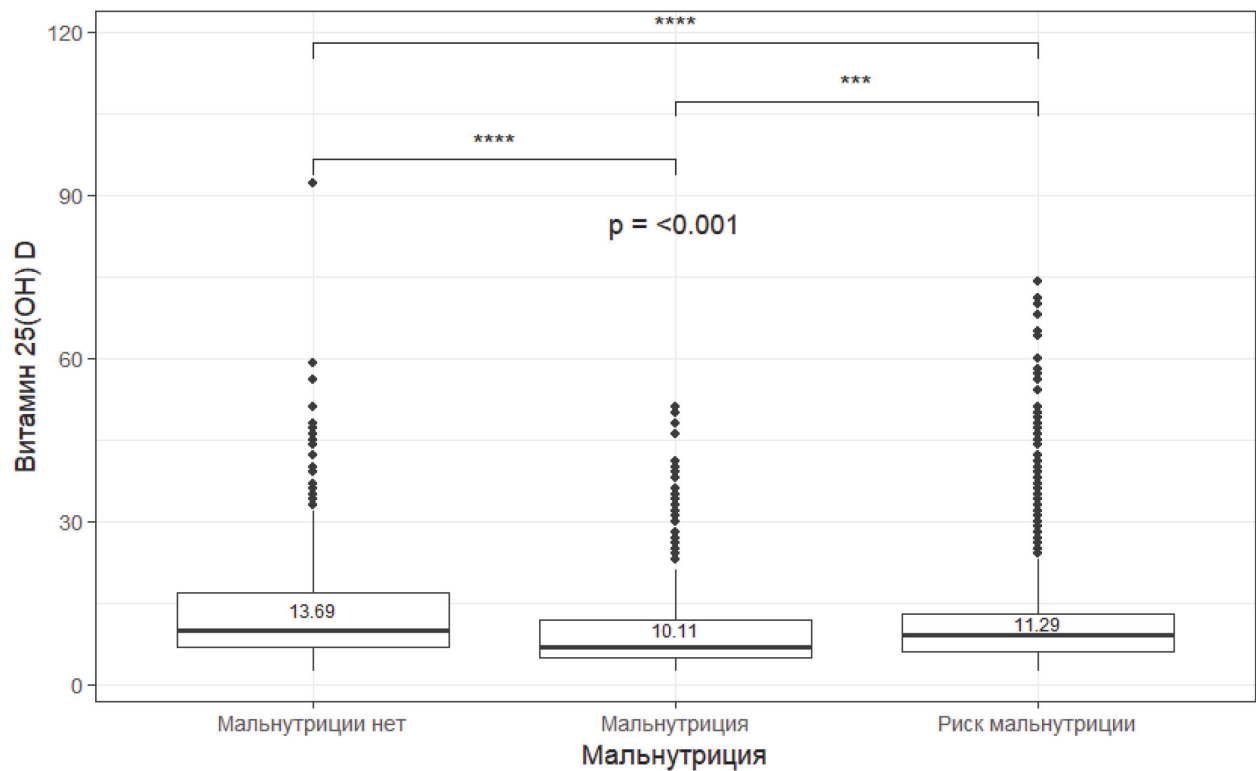


Рисунок 1. Уровень витамина D в группах участников без мальнотриции, с риском развития мальнотриции и с подтвержденной мальнотрицией

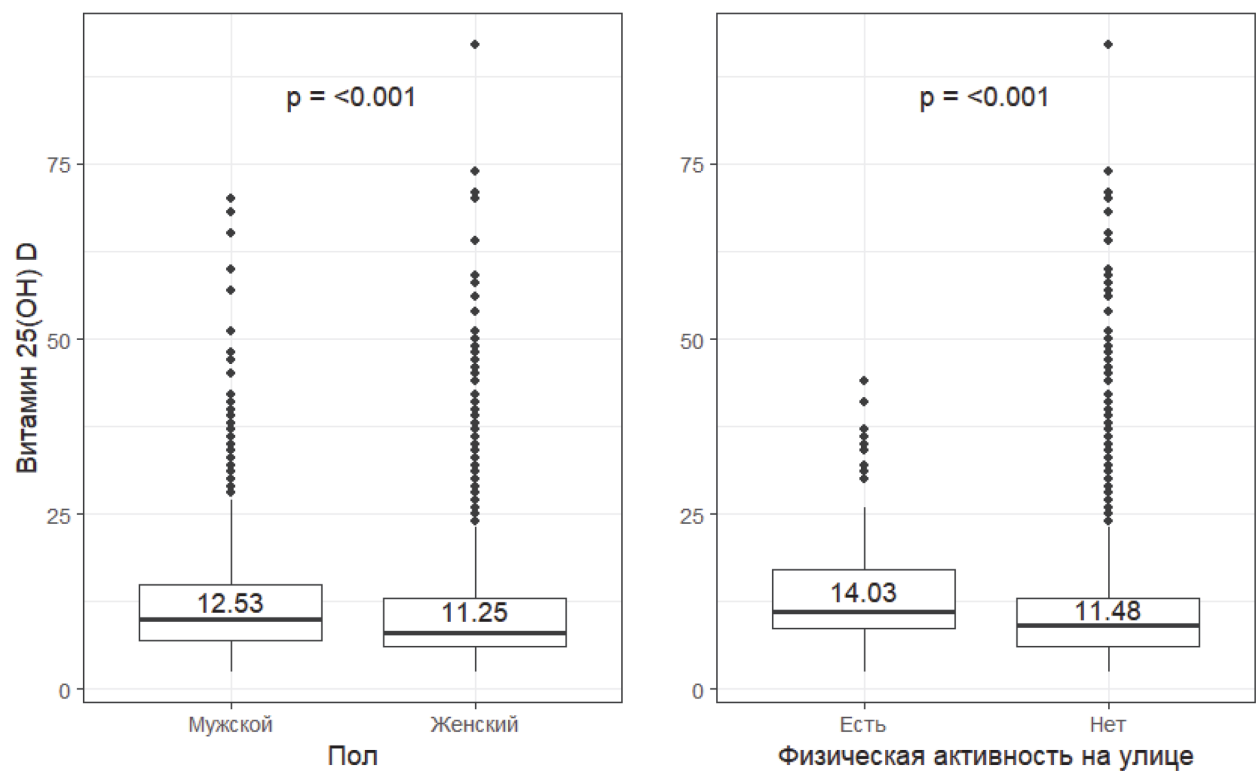


Рисунок 2. Зависимость уровня витамина D (нг/мл) от пола участников и наличия физической активности на улице

Таблица 3.

Многофакторные модели логистической регрессии, оценивающие вклад уровня витамина D в развитие гериатрических синдромов с поправкой на пол, возраст, MNA и физическую активность

Фактор	Шансы	95% CI для ОШ	p-value
Саркопения [N = 2938]			
Витамин 25(ОН) D (увеличение на 10 нг/мл)	0,831	[0,733, 0,95]	0,005
Пол (мужской — референс)	0,861	[0,611, 1,193]	0,378
Возраст (увеличение на 1 год)	1,229	[1,14, 1,331]	< 0,001
Физическая активность на улице	0,098	[0,064, 0,152]	< 0,001
MNA (увеличение на 1 балл)	0,996	[0,967, 1,026]	0,778
Когнитивные нарушения (N = 2938)			
Витамин 25(ОН) D (увеличение на 10 нг/мл)	0,795	[0,731, 0,863]	< 0,001
Пол (мужской — референс)	1,177	[0,993, 1,397]	0,061
Возраст (увеличение на 1 год)	1,019	[0,988, 1,052]	0,236
Физическая активность на улице	0,456	[0,289, 0,7]	< 0,001
MNA (увеличение на 1 балл)	0,947	[0,932, 0,962]	< 0,001

находится на пороге значимости с учетом поправки Бонферрони на множественное сравнение).

Для риска развития когнитивных нарушений значимость витамина D при введении описанных поправок сохраняется. Также весомый вклад в модель вносят физическая активность и полноценность питания (в баллах MNA).

ОБСУЖДЕНИЕ

По полученным нами данным, доля участников долгожителей с дефицитом витамина D составила 86,7%, с недостаточностью — 8,4%. Ранее в многоцентровом поперечном исследовании среди более молодых россиян, от 18 до 50 лет, подобные состояния наблюдались в 84% случаев [6]. По сравнению с приведенными литературными данными мы также наблюдаем значительное снижение среднего уровня витамина D: 9 нг/мл у долгожителей против 20 нг/мл у более молодой группы. Полученные различия подтверждают гипотезу о том, что дефицит витамина D широко распространен среди пожилых людей, что может быть обусловлено целым рядом причин.

Способность кожи к продуцированию витамина D уменьшается с возрастом, и у пожилых лиц активность данного процесса в три раза ниже по сравнению с молодыми людьми [5]. Кроме того, снижение аппетита, развитие синдрома мальнутриции и особенности рациона в пожилом возрасте могут приводить к алиментарному дефициту витамина D. Взаимосвязь уровня витамина D с мальнутрицией представлена достаточно ярко (табл. 2, рис. 1). Необходимо учитывать, что витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов, а значит, развитие его недостаточности на фоне синдрома мальнутриции предсказуемо

с патогенетической точки зрения. Подобная ассоциация была описана по результатам ряда других исследований на пожилой популяции [8, 9].

Результаты нашего исследования, свидетельствующие о высокой распространенности дефицита витамина D среди долгожителей, также частично подтверждают результаты немногочисленных зарубежных работ. В небольшом испанском исследовании, в котором были обследованы 64 участника в возрасте $94,5 \pm 2,9$ года средний уровень витамина D составил $11,7 \pm 7$ нг/мл, и у 90,6% участников уровень витамина D был ниже 25 нг/мл [10]. По результатам польского исследования ($n = 97$, возраст $101,4 [100,5-102,2]$ года) средний уровень витамина D в крови долгожителей составил 7,4 нг/мл [11]. В исследованиях с участием относительно более молодых пациентов ($n = 125$, возраст ≥ 75 лет) доля пациентов с нормальным уровнем витамина D была несколько выше, но в целом сохранялась та же тенденция: недостаточность витамина D была выявлена у 15%, дефицит — у 70% [7].

Полученные нами данные также демонстрируют связь между уровнем витамина D и таким ГС, как когнитивные нарушения (КН). Взаимосвязь уровня витамина D и КН ранее хорошо описана в популяции пожилых людей. В наиболее крупном проспективном исследовании HABCS ($n = 6333$ участника, в т. ч. 1385 долгожителей) с участием людей в возрасте 65 лет и старше была обнаружена обратная связь между витамином D и КН (MMSE < 18 баллов). Анализ подгрупп показал, что эти ассоциации существенно не различались при поправке на пол и возраст. Более того, участники с более низким уровнем 25(ОН)D имели более высокий риск снижения по шкале MMSE (≥ 3 баллов) в течение

2 лет наблюдения [12]. Схожие данные были получены и в менее крупных исследованиях [13, 14, 15]. Таким образом, приведенные данные созвучны с нашими собственными результатами, полученными на когорте долгожителей.

Механизм влияния витамина D на когнитивный статус человека остается не вполне ясным. Рецепторы к витамину D обнаружены в коре головного мозга и гиппокампе человека [16] — ключевых областях регуляции когнитивной функции. Витамин D способствует выработке нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов. Также изучаются ассоциации уровня витамина D в сыворотке с концентрацией фосфорилированного тау-белка и бета-амиоида в спинномозговой жидкости [17, 18]. Однако требуются дополнительные исследования для уточнения биохимических и молекулярных механизмов развития описываемых состояний.

Несмотря на то что число исследований, описывающих ассоциацию витамина D с развитием ГС, увеличивается, найденных закономерностей все еще недостаточно для рекомендации использовать витамин D в качестве профилактики их развития. По данным некоторых рандомизированных исследований, дополнительный прием витамина D не предотвращал развитие старческой астении [19], ортостатической гипотензии [20] и синдрома падений [21]. Использование холекальциферола для профилактики когнитивных нарушений и деменции также требует направленного изучения.

Ограничения исследования

Исследование ограничивается поперечным дизайном, а также не имеет своей целью набор репрезентативной выборки долгожителей ввиду ограниченного доступа к данной возрастной группе. Наиболее серьезным ограничением данного исследования можно считать отсутствие данных о наличии терапии препаратами холекальциферола в лекарственном анамнезе. В нашем исследовании набор участников производился круглогодично, и нельзя полностью исключить вероятность, что в группу с более высоким уровнем витамина D попали участники, включенные в период наибольшей инсоляции.

Направления дальнейших исследований

В продолжение данной работы планируется расширение выборки и проведение проспективной части исследования, в которой будет оцениваться роль дефицита витамина D в выживаемости пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам приведенного исследования, достоверно связанными с низкими уровнями витамина D можно считать такие ГС, как мальнутриция, саркопения, когнитивные нарушения. При

этом, предположительно, непосредственное влияние низкий уровень витамина D оказывает только на развитие когнитивных нарушений, тогда так мальнутриция сама по себе является одной из причин дефицита витамина D. Тем не менее требуется дальнейшее проведение масштабных проспективных исследований у долгожителей для того, чтобы детально изучить клинические механизмы и причинно-следственные связи, лежащие в основе выявленных ассоциаций.

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторский коллектив выражает благодарность Майтесян Л.В., Кругликовой А.С., Тарасовой И.В., Матюхиной В.Р., а также всем другим врачам и медицинским сестрам, участвовавшим в работе, за набор пациентов и организацию исследования; Акопян А.А. за набор участников исследования и формирование базы данных; Королеву Д.Е. за организацию забора, транспортировки и хранения биообразцов.

Вклад авторов в работу

Существенный вклад в концепцию и дизайн исследования: Стражеско И.Д., Ерема В.В., Мамчур А.А., Каштанова Д.А.

Интерпретация результатов исследования: Мачехина Л.В., Ильющенко А.К., Балашова А.А.

Анализ данных исследования: Шелли Е.М.

Написание статьи: Мачехина Л.В., Ильющенко А.К., Балашова А.А.

Внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи: Ерема В.В., Мамчур А.А., Румянцев А.М., Каштанова Д.А., Ерусланова К.А.

Корректировки и одобрение финальной версии рукописи: Ткачева О.Н., Иванов М.В., Юдин В.С., Макаров В.В., Кескинов А.А., Юдин С.М.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. The American Journal of Clinical Nutrition 2004;80(6):1689-1696. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1689S>

- 2 Fletcher J, Bishop EL, Harrison SR, et al. Autoimmune disease and interconnections with vitamin D. *Endocrine Connections*. 2022;11(3). DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0554>
- 3 Garcia LA, King KK, Ferrini MG, et al. 1,25(OH)₂vitamin D₃ stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology*. 2011;152(8):2976-2986. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2011-0159>
- 4 Meehan M, Penckofer S. The Role of Vitamin D in the Aging Adult. *The Journals of Gerontology*. 2014 Dec;2(2):60-71. DOI: <https://doi.org/10.1093/geron/2509-6128.2014.02.02.1>
- 5 Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(4):60-84. DOI: <https://doi.org/10.14344/probl201662460-84> Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. [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) <https://doi.org/10.14344/probl201662460-84>
- 6 Суплотова ЛА, Авдеева ВА, Пигарова ЕА и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(2):84-92. DOI: <https://doi.org/10.14344/probl12736> Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA et al. [Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country]. *Problems of Endocrinology* 2021 Apr 5;67(2):84-92. In Russian doi: 10.14344/probl12736
- 7 Kweder H, Eidi H. Vitamin D deficiency in elderly: Risk factors and drugs impact on vitamin D status. *Avicenna Journal of Medicine* 2018;8(4):139-146. DOI: https://doi.org/10.4103/ajm.AJM_20_18
- 8 Borim FSA, Corona LP. Vitamin D insufficiency and factors associated: a study with older adults people from primary health care network. *Ciencia Saude Coletiva* 2022;27(2):653-663. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232022272.37532020>
- 9 Mendoza-Garcés L, Velázquez-Alva MC, Cabrer-Rosales MF, et al. Vitamin D Deficiency is Associated with Handgrip Strength, Nutritional Status and T2DM in Community-Dwelling Older Mexican Women: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2024;26(13(3)):736. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13030736>
- 10 Formiga F, Ferrer A, Riera-Mestre A et al. High percentage of vitamin d deficiency in nonagenarians. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008;56(11):2147-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01971.x>
- 11 Kupisz-Urbańska M, Broczek K, Galus K et al. Age-related differences in vitamin D status in Polish centenarians compared with 65-year-olds. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2020;130(10):853-859. DOI: <https://doi.org/10.20452/pamw.15460>
- 12 Lv Y, Mao C, Yin Z et al. Healthy Ageing and Biomarkers Cohort Study (HABCS): a cohort profile. *BMJ Open*. 2019;9(10). DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026513>
- 13 Azzam E, Elsabbagh N, Elgayar N. Relation between vitamin D and geriatric syndrome. *Clinical Nutrition ESPEN* 2020;35:123-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.10.016>
- 14 Beydoun MA, Hossain S, Fanelli-Kuczmarski MT, et al. Vitamin D Status and Intakes and Their Association With Cognitive Trajectory in a Longitudinal Study of Urban Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(4):1654-1668. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02462>
- 15 Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2017;17(1):16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0405-0>
- 16 Lukaszuk E, Bien-Barkowska K, Bien B. Cognitive functioning of geriatric patients: is hypovitaminosis D the next marker of cognitive dysfunction and dementia? *Nutrients*. 2018;10(8). DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10081104>
- 17 Brolsma EM, de Groot LCPGM. Vitamin D and cognition in older adults. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2015;18(1):11-16. DOI: <https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000114>
- 18 Moretti R, Morelli ME, Caruso P. Vitamin D in neurological diseases: a rationale for a pathogenic impact. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(8). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19082245>
- 19 Orkaby AR, Dushkes R, Ward R, et al. Effect of Vitamin D₃ and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Risk of Frailty: An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2022;5(9). DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.31206>
- 20 Juraschek SP, Miller ER, Wanigatunga AA, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Orthostatic Hypotension: Results From the STURDY Trial. *American Journal of Hypertension*. 2022;35(2):192-199. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab147>
- 21 Waterhouse M, Sanguineti E, Baxter C, et al. Vitamin D supplementation and risk of falling: outcomes from the randomized, placebo-controlled D-Health Trial. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2021;12(6):1428-1439. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12759>
- 22 Pourhassan M, Wirth R. Seasonal Variation in Vitamin D Status among Frail Older Hospitalized Patients. *The Journal of frailty & aging*. 2018;7(2):95-99. DOI: <https://doi.org/10.14283/jfa.2018.10>