

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.12-008.46:577.161.2]-085.356.161.2

МОРГОЛЬ

Андрей Сергеевич

**ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ОРГАНИЗМА ВИТАМИНОМ D
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЁННОЙ ФРАКЦИЕЙ
ВЫБРОСА И РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ
ЕГО ДЕФИЦИТА/НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Гродно, 2018

Работа выполнена в государственном учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

**Научный
руководитель:**

Якубова Людмила Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Официальные
оппоненты:**

Саливончик Дмитрий Павлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсами лучевой терапии, лучевой диагностики, ФПКиП учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Трисветова Евгения Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор 2-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая
организация:**

учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита диссертации состоится 21 декабря 2018 года в 12.00 часов на заседании совета по защите диссертаций К 03.17.02 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: mailbox@grsmu.by; тел.: (0152) 74 54 57.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 20 ноября 2018 года.

Учёный секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



М. А. Добродей

ВВЕДЕНИЕ

Приблизительно 1-2% взрослой популяции в развитых странах страдают от хронической сердечной недостаточности (ХСН) с преобладанием риска развития данной патологии свыше 10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет [Mosterd A., 2007].

Распространенность ХСН в г. Минске по результатам поперечного эпидемиологического исследования в 2012 г. составила 13,2%, а заболеваемость ХСН на 2015 г. – 5%. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и/или артериальная гипертензия (АГ) в сочетании с сахарным диабетом приводят к развитию ХСН более чем в 90% случаев [Курлянская Е. К., 2017].

У пациентов с ХСН происходят дезадаптивные изменения в кардиомиоцитах и внеклеточном матриксе, ведущие к патологическому ремоделированию миокарда вследствие дилатации камер сердца и нарушения сократимости [Shah A. M., 2011]. Изначально у пациента может быть сохранённая систолическая функция, однако при отсутствии терапии течение ХСН характеризуется прогрессированием симптомов, дилатацией полости левого желудочка (ЛЖ) и снижением фракции выброса (ФВ). Удельный вес пациентов, страдающих ХСН с сохранённой ФВ (ХСН-сФВ) ЛЖ, достигает половины от общей численности пациентов с ХСН и, как правило, диагностируется у лиц пожилого возраста [McMurray J. J., 2010]. Обычно у таких пациентов не наблюдается расширения камер сердца, однако у многих из них имеется утолщение стенки ЛЖ и расширение левого предсердия (ЛП).

При ХСН активируются две ключевые нейрогуморальные системы: ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) и симпатическая нервная системы, чрезмерная активность которых запускает патофизиологический «порочный круг», что является причиной многих клинических проявлений ХСН [McMurray J. J., 2010].

Известно, что нарушение функции эндотелия способствует прогрессированию ХСН, развитию неблагоприятных сосудистых событий [Визир В. А., 2000], тем самым являясь одним из факторов, определяющих прогноз данного симптомокомплекса [Арболишвили Г. Н., 2006]. В эндотелии образуется оксид азота (NO), участвующий в процессах регуляции свёртывания крови и сосудистого тонуса [Ольбинская Л. И., 2001]. Известна концепция эндотелиальной дисфункции, ведущей к ремоделированию сосудов [Оттева Э. Н., 2012]. Изменения в структуре сосудистой стенки сопровождаются усилением артериальной жёсткости, что ведёт к развитию гипертрофии миокарда ЛЖ и снижению субэндокардиального кровоснабжения [Nichols W. W., 2005].

Приоритетное направление в ведении пациентов с ХСН – выявление ранних стадий данного синдрома. Терапия пациентов со скрытой формой ХСН, в том числе с сохранённой систолической функцией, является наиболее

перспективным подходом к профилактике прогрессирования сердечно-сосудистой патологии с учётом того, что данная категория пациентов зачастую находится вне поля зрения специалистов практического здравоохранения.

По данным ряда исследований, выполненных в Республике Беларусь (РБ), показана высокая частота встречаемости дефицита/недостаточности витамина D – от 70 до 96,8% в популяции в целом и у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [Руденко Э. В., 2012; Янковская Л. В., 2017]. Оценку обеспеченности организма витамином D общепринято проводить по содержанию 25-гидрокси-витамина D (25(OH)D) в плазме крови, уровень которого ниже 20 нг/мл следует расценивать как дефицит, от 20 до 30 нг/мл – как недостаточность, от 30 до 70 нг/мл – как оптимальный для организма [Holick M. F., 2007; Плудовский П., 2014]. Установлено, что при дефиците/недостаточности витамина D относительный риск смерти от ХСН в два раза выше, чем у исследуемых с его нормальным уровнем [Zittermann A., 2005; Brondum-Jacobsen P., 2012]. После открытия рецепторов к витамину D в кардиомиоцитах, клетках эндотелия, гладкомышечных клетках сосудов и др. активно изучается роль витамина D в развитии и прогрессировании ССЗ. В некоторых исследованиях установлено влияние витамина D на сократительную способность миокарда, продукцию цитокинов, NO, кальций-фосфорный (Ca, P) обмен и на активность РААС [Li C. Y., 2002]. Кроме того, при дефиците/недостаточности витамина D отмечается повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), что может оказывать такие негативные эффекты на сердечно-сосудистую систему, как увеличение частоты сердечных сокращений, повышение систолического артериального давления (САД) и гипертрофия миокарда [Sambrook P. N., 2004; Shimoyama M., 2001]. Несмотря на существующие рекомендации по ведению пациентов с дефицитом/недостаточностью витамина D, остаются неразрешенными вопросы об эффективности его коррекции у лиц с ХСН-сФВ.

Таким образом, высокая распространенность ХСН (в частности ХСН-сФВ) и дефицита/недостаточности витамина D, наличие взаимосвязей между уровнем витамина D и патогенетическими звеньями ХСН, недостаточная эффективность фармакотерапии ХСН-сФВ определяют актуальность исследуемой тематики и необходимость поиска возможных схем комплексной терапии ХСН с назначением холекальциферола при дефиците/недостаточности витамина D.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами

Исследование проведено в рамках ГНТП «Новые технологии диагностики и лечения», подпрограмма «Сердце и сосуды», задание 02.18: «Разработать и внедрить новый метод вторичной профилактики и лечения поражений сердечно-сосудистой системы при дефиците/недостаточности витамина D у лиц

с артериальной гипертензией», № государственной регистрации 20131763, дата регистрации – 08.08.2013 г., выполнение – 2013-2015 гг., а также в рамках задания 5.89 ГПНИ «Научное обоснование компонентного состава витамин-Д содержащей добавки для функционального питания различных групп населения Беларуси», № государственной регистрации 20143169, дата регистрации – 19.11.2014 г., выполнение – 2014-2015 гг. Тема соответствует приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований.

Цель и задачи исследования

Цель настоящего исследования – разработать метод коррекции дефицита/недостаточности витамина D у пациентов с ХСН-сФВ на основе обеспеченности им организма с оценкой морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы и качества жизни.

Задачи исследования

1. Определить уровень 25(ОН)D в плазме крови, показатели качества жизни, мышечной силы и оценить факторы риска развития его дефицита/недостаточности у пациентов с ХСН-сФВ.
2. Оценить морфометрические и гемодинамические показатели Эхо-КГ, значения АД, функциональное состояние эндотелия, уровень ПТГ, провоспалительных цитокинов, Са, Р в плазме крови с учетом содержания витамина D и установить взаимосвязи между ними у пациентов с ХСН-сФВ.
3. Сравнить терапию разными дозами холекальциферола по оптимизации уровня 25(ОН)D, изменению показателей Са, Р в плазме крови у пациентов с ХСН-сФВ и дефицитом/недостаточностью витамина D.
4. Оценить влияние холекальциферола в составе комплексной терапии ХСН на качество жизни, мышечную силу, морфометрические и гемодинамические показатели Эхо-КГ, значения АД, функциональное состояние эндотелия, уровень ПТГ и провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН-сФВ и дефицитом/недостаточностью витамина D.

Научная новизна

Выявлена высокая частота встречаемости дефицита/недостаточности витамина D у пациентов с ХСН-сФВ.

Впервые определена длительность пребывания на улице в разные кварталы года, позволяющая прогнозировать риск развития дефицита/недостаточности витамина D в организме у пациентов с ХСН-сФВ.

Установлена зависимость значения САД, морфометрических и гемодинамических показателей Эхо-КГ, качества жизни от уровня 25(ОН)D в плазме крови у пациентов с ХСН-сФВ.

Установлено положительное влияние терапии холекальциферолом в течение 3-х месяцев в дозе 2000 МЕ/сутки на размер левого предсердия (ЛП),

конечно-диастолический объём (КДО) ЛЖ, качество жизни, мышечную силу, показатель эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), уровень нитратов/нитритов в плазме крови.

Предложен новый метод использования холекальциферола в комплексной терапии пациентов с ХСН для коррекции дефицита/недостаточности витамина D.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Уровень 25(ОН)D в плазме крови у пациентов с ХСН-сФВ ниже, а частота встречаемости его дефицита/недостаточности выше, чем у лиц без ХСН. Уровень 25(ОН)D в плазме крови зависит от времени пребывания на улице, которое позволяет прогнозировать развитие дефицита/недостаточности витамина D у пациентов с ХСН-сФВ. Отмечается ухудшение качества жизни при уровне 25(ОН)D в плазме крови ниже 10,9 нг/мл по сравнению с его уровнем выше 10,9 нг/мл у пациентов с ХСН-сФВ.

2. У пациентов с ХСН-сФВ и уровнем 25(ОН)D в плазме крови ниже 10,9 нг/мл уровень САД выше, больше диаметр грудного отдела аорты, размер ЛП, КДО ЛЖ по сравнению с пациентами с ХСН-сФВ и уровнем 25(ОН)D в плазме крови выше 10,9 нг/мл и лицами без ХСН. У пациентов с ХСН-сФВ более низкий уровень 25(ОН)D в плазме крови корреляционно взаимосвязан с повышенным уровнем САД, увеличенным размером передней и задней стенок ЛЖ, КДО ЛЖ, размером ЛП и сниженным качеством жизни.

3. У лиц с ХСН-сФВ терапия холекальциферолом в дозе 2000 МЕ/сутки в течение 3-х месяцев наиболее эффективна для оптимизации уровня витамина D. Терапия холекальциферолом в дозе 400 МЕ/сутки в сочетании с другими витаминами, повышающими его биодоступность, сопоставима с изолированной терапией холекальциферолом в дозе 1000 МЕ/сутки по оптимизации уровня витамина D в организме. Терапия холекальциферолом не приводит к изменению уровней Са и Р в крови.

4. Приём холекальциферола в течение 3-х месяцев в дозе 2000 МЕ/сутки повышает эффективность комплексной терапии ХСН: способствует уменьшению размера ЛП и КДО ЛЖ, повышению ЭЗВД и уровня нитратов/нитритов в плазме крови, улучшению качества жизни и увеличению мышечной силы верхних конечностей. Повышение уровня витамина D приводит к снижению уровня ПТГ и не приводит к изменению уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови.

Личный вклад соискателя

Личное участие автора состояло в постановке цели и задач исследования, выборе объекта, предмета и методов исследования при консультативной помощи научного руководителя. Автором проведен патентно-информационный поиск с анализом литературных данных по теме исследования.

Автором включены в исследование 140 пациентов, сформированы группы наблюдения, амбулаторно проводилось их ведение и динамическое наблюдение.

Объём обследования, выполненный автором, включал клиническое интервью, разработку опросника по оценке факторов риска развития дефицита/недостаточности витамина D; организацию забора биологического материала, его консервирование, транспортировку; участие в определении уровня 25(ОН)D, интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), нитратов/нитритов в плазме крови, определении ЭЗВД плечевой артерии; сопровождение пациентов на Эхо-КГ с последующим анализом показателей.

Совместно с научным руководителем создана база данных, осуществлены статистическая обработка, анализ и оценка полученных результатов, подготовлены публикации и оформлена диссертационная работа. Результаты исследования, положения, выносимые на защиту, практические рекомендации сформулированы автором при консультативной помощи научного руководителя.

Выполнен анализ литературных данных с описанием роли дефицита/недостаточности витамина D в формировании и прогрессировании ХСН [1, 15] – вклад соискателя 85%. Дана характеристика распространённости дефицита/недостаточности витамина D, его потребления и содержания в крови у разных групп населения [1, 11, 17, 18] – вклад соискателя 85%. Проведена оценка факторов риска развития дефицита/недостаточности витамина D у пациентов с ХСН-сФВ, установлена взаимосвязь между временем пребывания их на улице и обеспеченностью организма витамином D [3] – вклад соискателя 90%. Оценено морфофункциональное состояние миокарда у пациентов с ХСН-сФВ, установлена его взаимосвязь с обеспеченностью организма витамином D [2, 6, 7, 8, 20] – вклад соискателя 90%. Выполнена оценка функционального состояния эндотелия сосудов у пациентов с ХСН-сФВ и его взаимосвязь с обеспеченностью организма витамином D [5, 10, 12, 13, 21] – вклад соискателя 90%. Изучено влияние уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови на функциональное состояние эндотелия и качество жизни у пациентов с ХСН-сФВ [4, 5, 19] – вклад соискателя 90%. Оценены мышечная сила и качество жизни у пациентов с ХСН и их взаимосвязь с обеспеченностью организма витамином D [4, 9, 18] – вклад соискателя 90%. Выполнена оценка эффективности различных методов восполнения уровня витамина D у лиц с ХСН-сФВ [14, 16] – вклад соискателя 85%.

Предложенные способы диагностики, коррекции и профилактики дефицита/недостаточности витамина D, морфофункциональных изменений миокарда, дисфункции эндотелия и снижения качества жизни у пациентов с ХСН-сФВ внедрены в практическое здравоохранение, что подтверждено актами о внедрении в ГУЗ «Городские поликлиники № 1, 2, 4, 6 г. Гродно», УЗ «Волковысская центральная районная больница» и рационализаторскими

предложениями в ГУЗ «Городская поликлиника № 6 г. Гродно». По результатам исследования утверждена инструкция по применению: «Методы медицинской профилактики и лечения дефицита/недостаточности витамина D у пациентов с хронической сердечной недостаточностью» [22] – вклад соискателя 85%. В целом личный вклад соискателя в выполнении диссертационного исследования оценивается в 85%.

Апробация результатов диссертации

Результаты исследования доложены на Республиканской научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы» (Гродно, 2014), Международном симпозиуме «Заболевания костей и суставов: основные аспекты изучения» (Львов, Украина, 2015), VIII Международной конференции «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Витебск, 2015), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины», посвящённой 25-летию основания учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (Гомель, 2015), Республиканской научно-практической конференции «Настоящее и будущее в диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности» (Минск, 2015), областной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы коморбидности сердечно-сосудистых и костно-мышечных заболеваний в амбулаторной практике» (Гродно, 2016), I Международном конгрессе кардиологов и терапевтов (Минск, 2016), XVI Всероссийском Конгрессе нутрициологов и диетологов с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи», посвящённом 100-летию со дня рождения основателя отечественной нутрициологии академика А. А. Покровского (Москва, Россия, 2016), 26-th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Париж, Франция, 2016), Республиканском научно-практическом семинаре «Актуальность проблемы D-гиповитаминоза для населения (Минск, 2017).

Опубликование результатов диссертации

По результатам исследования опубликованы 22 печатные работы, в том числе 8 статей в рецензируемых научных журналах объемом 4,4 авторского листа, в том числе 1 статья в зарубежном научном журнале объемом 0,49 авторского листа; 10 статей объемом 1,39 авторского листа в сборниках материалов и трудах республиканских научно-практических конференций; в том числе с международным участием, 3 тезисов объемом 0,018 авторского листа в сборниках тезисов международных конференций, 1 инструкция по применению. Без соавторов опубликована 1 статья в рецензируемом научном журнале объемом 0,59 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, заключения, библиографического списка. Диссертационная работа изложена на 106 страницах печатного текста и иллюстрирована 13 рисунками, 32 таблицами. Библиографический список включает 292 источника (43 русскоязычных, 249 иностранных). Полный объем диссертации составляет 146 страниц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленными задачами в исследование были приглашены 124 амбулаторных пациента с ХСН-сФВ ФК I-II степени (43,5% мужчин, 56,5% женщин) и 16 лиц без ХСН (31,2% мужчин и 68,8% женщин).

Критерии включения: возраст пациентов – 55 лет и старше, диагноз ХСН-сФВ, ФК I-II, развившаяся на фоне ИБС и/или АГ, нормальный синусовый ритм. Критерии исключения: гиперпаратиреоз, симптоматические АГ, гемодинамически значимые нарушения ритма сердца (пароксизмальная желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий и др.), митральная регургитация II степени и более, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких, сахарный диабет, нарушения функции печени, почек, анемии, онкологические заболевания, воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата с НФС II-III степени, саркоидоз, приём глюкокортикостероидов.

Диагноз ХСН-сФВ устанавливался согласно Национальным рекомендациям РБ по диагностике и лечению ХСН [Атрощенко Е. С., 2010], клиническим протоколам диагностики и лечения сердечной недостаточности и рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению и диагностике ХСН [Рекомендации ЕОК, 2012] на основании типичных симптомов и клинических признаков ХСН, а также по наличию объективных признаков диастолической дисфункции сердца: эхокардиографически подтверждённая нормальная ФВ ЛЖ, сопутствующие структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ, повышение ИММЛЖ), данные о нарушенном расслаблении или заполнении ЛЖ, признаки повышенной жесткости камеры ЛЖ. Для подтверждения ФК ХСН в соответствии с классификацией NYHA всем пациентам проводился тест 6-минутной ходьбы. Комплексная терапия пациентов с ХСН включала ингибитор АПФ или антагонист рецепторов ангиотензина II и бета-блокатор. Терапия ИБС и АГ у пациентов с ХСН-сФВ проводилась согласно Национальным [Манак Н. А, 2010; Мрочек А. Г., 2010] и Европейским [Рекомендации ESC, 2013; Рекомендации ESH, 2013] рекомендациям

по стабильной стенокардии и АГ с назначением тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, нитратов, статинов и ацетилсалициловой кислоты.

Для оценки исследуемых показателей с учётом обеспеченности организма витамином D после исходного обследования на амбулаторном этапе все пациенты с ХСН-сФВ (n=124) с учётом квартильного распределения уровня 25(ОН)D в плазме крови были разделены на 3 группы. Группа I – 31 пациент с уровнем 25(ОН)D в плазме крови, соответствующим 0-25 квартили (до 10,9 нг/мл, средний – 8,6 (7,5; 8,9) нг/мл). Группа II – 62 пациента с уровнем 25(ОН)D в плазме крови, соответствующим 25-75 квартили (10,9-23,7 нг/мл, средний – 16,6 (13,6; 19,3) нг/мл). Группа III – 31 пациент с уровнем 25(ОН)D в плазме крови, соответствующим 75-100 квартили (23,7 нг/мл и выше, средний – 29,1 (26,0; 35,1) нг/мл. Сравнение проводилось с группой лиц (n=16), не имевших признаков ХСН. Средний уровень 25(ОН)D в плазме крови в этой группе составил 42,1 (27,8; 49,6) нг/мл.

Пациенты с ХСН-сФВ и лица без ХСН были сопоставимы по возрасту, полу и антропометрическим параметрам, а пациенты групп I, II и III – по возрасту, полу, антропометрическим параметрам, этиологии развития ХСН, ФК ХСН и комплексной терапии. В группе пациентов без ХСН ни у кого не отмечалось симптомов и признаков ХСН. В этой группе АГ II встречалась у 18,8% обследованных. Остальные пациенты из группы без ХСН не имели ССЗ и заболеваний, соответствующих критериям исключения.

Для оценки эффективности комплексной терапии ХСН с холекальциферолом в разных дозах пациенты с исходным уровнем 25(ОН)D в плазме крови, соответствующим дефициту/недостаточности витамина D, были распределены на 2 группы. Группу А составили 65 лиц с ХСН-сФВ, которым в дополнение к комплексной терапии ХСН был назначен холекальциферол. Группу Б составили 17 пациентов с ХСН-сФВ и дефицитом/недостаточностью витамина D, принимающие комплексную терапию ХСН без холекальциферола. Всем пациентам были даны рекомендации по увеличению времени пребывания на улице в дневное время и употреблению продуктов питания, богатых витамином D. С учетом назначенной дозировки холекальциферола пациенты группы А были дополнительно распределены на 3 группы. В группе А1 (n=26) пациентам в дополнение к комплексной терапии ХСН был назначен холекальциферол в дозе 2000 МЕ/сутки ежедневно, в группе А2 (n=16) – в дозе 1000 МЕ/сутки ежедневно; в группе А3 (n=23) – витамин D-содержащая добавка к пище с рядом других витаминов в составе, которые задействованы в метаболизме и превращении витамина D в организме (состав: витамины С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, А, Е, К, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, биотин, а также 10 мкг витамина D₃, что соответствует 400 МЕ холекальциферола). Пациенты групп А1, А2, А3 и Б были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим параметрам, ФК ХСН, назначенным препаратам.

Оценка факторов риска развития дефицита/недостаточности витамина D проводилась с помощью анкеты, разработанной на кафедре поликлинической терапии УО «Гродненский государственный медицинский университет». В представленной анкете учитывалось воздействие естественного ультрафиолета при рутинном пребывании на улице с детализацией времени пребывания в разные кварталы года, а также при целенаправленном загораении, выезде на пляжный отдых и воздействие искусственного ультрафиолета при посещении солярия. Учитывалось использование солнцезащитных кремов. Оценивалось также поступление витамина D из дополнительных источников, таких как пища, богатая витамином D, и препараты, содержащие витамин D.

Методом иммуноферментного анализа в плазме крови определялось содержание общего витамина D – 25(OH)D, ПТГ и провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ФНО- α . Определение содержания нитратов/нитритов в плазме крови проводилось спектрофотометрическим методом с применением цветной реакции с реактивом Грисса, уровней Са и Р в крови – фотометрическим методом.

Морфометрические и гемодинамические показатели Эхо-КГ оценивались с использованием ультразвукового аппарата высокого класса фазированным секторным датчиком с частотой 2-4 мГц в режимах М-, В-, РW, СW и цветного доплеровского картирования. Функциональное состояние эндотелия сосудов оценивалось реовазографическим методом по ЭЗВД при проведении пробы с реактивной гиперемией.

Мышечная сила верхних конечностей определялась путём кистевой динамометрии на обеих руках в деканьютонах (даН). Мышечная сила нижних конечностей оценивалась с помощью теста подъёма со стула. Для оценки способности к сохранению равновесия в покое выполнялся тест на баланс. Качество жизни изучалось анкетно-опросным методом с помощью Миннесотского опросника качества жизни пациентов с ХСН.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0». Данные представлялись в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (LQ; UQ). Применялись непараметрические методы сравнения двух зависимых и независимых групп (критерий Вилкоксона, критерий Манна-Уитни). Для попарного сравнения более двух групп использовался Дункан-тест. При сравнении частот применяли критерий χ^2 . Для оценки связи между переменными осуществляли корреляционный анализ Спирмена (R). Исследование влияния нескольких факторов на величину изучаемого показателя вели путём выполнения прямого пошагового регрессионного анализа (Forward stepwise). Для преобразования данных к нормальному распределению использовался метод Вох-Сох. Определение точек отсечения значений параметров, для которых было установлено прогностическое значение в оценке риска развития осложнений,

осуществлялось на основе ROC-анализа путем построения характеристических (ROC) кривых и расчета площади под ними (AUC) по оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. Рассчитывался показатель «динамика» (Δ) как разность значений после завершения терапии и до её назначения. Положительные значения Δ свидетельствовали об увеличении анализируемого показателя в результате лечения, отрицательные – об уменьшении. Нулевая гипотеза отвергалась на уровне $p < 0,05$ для каждого из использованных тестов.

Основные результаты исследования

Уровень 25(OH)D в плазме крови у пациентов с ХСН-сФВ составил 16,6 нг/мл и был ниже, чем у лиц группы без ХСН – 42,1 нг/мл, ($p < 0,001$). Частота встречаемости дефицита и недостаточности 25(OH)D в плазме крови была выше ($p < 0,01$ и $p = 0,03$, соответственно), а частота встречаемости оптимального уровня ниже ($p < 0,01$), чем в группе без ХСН. Пациенты с ХСН-сФВ проводили на улице с апреля по июнь 200 (120; 260) минут в день, ($p = 0,01$), с июля по сентябрь – 210 (140; 280) минут в день ($p = 0,02$) и с октября по декабрь – 120 (80; 180), ($p = 0,03$) минут в день, что было меньше, чем в группе без ХСН – 250 (230; 260), 250 (210; 270) и 150 (150; 180) минут в день в соответствующий период.

Таблица 1. – Длительность пребывания на улице пациентов групп I, II, III и без ХСН

Месяц, минут в день	Группа I	Группа II	Группа III	Группа без ХСН
Январь-март	60 (60; 60) ^{1, 2, 3}	120 (60; 160) ^{1, 3}	140 (120; 180)	150 (150; 150)
Апрель-июнь	120 (100; 180) ^{1, 2, 3}	180 (120; 240) ^{1, 3}	260 (240; 300)	250 (230; 260)
Июль-сентябрь	135 (100; 180) ^{1, 2, 3}	200 (150; 260) ^{1, 3}	260 (240; 300)	250 (210; 270)
Октябрь-декабрь	80 (60; 120) ^{1, 2, 3}	120 (80; 180) ^{1, 3}	180 (120; 190) ¹	150 (150; 180)

Примечание – ¹ – достоверное различие с группой без ХСН ($p < 0,05$); ² – достоверное различие с группой II ($p < 0,05$); ³ – достоверное различие с группой III ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы 1, пациенты группы I проводили на улице меньше времени, чем пациенты групп II, III и без ХСН в каждом квартале на протяжении всего года. В свою очередь пациенты группы II проводили на улице меньше времени, чем пациенты групп III и без ХСН также в каждом квартале на протяжении всего года.

Во всей выборке обследованных пациентов выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем 25(OH)D в плазме крови и временем пребывания на улице: январь-март – $R = 0,59$, $p < 0,001$; апрель-июнь – $R = 0,65$, $p < 0,001$; июль-сентябрь – $R = 0,56$, $p < 0,001$; октябрь-декабрь – $R = 0,50$, $p < 0,001$.

Методом регрессионного анализа выявлено, что увеличение времени пребывания на улице способствует повышению уровня 25(OH)D в плазме крови ($R^2=0,378$; $F(5,76)=36,8$; $p<0,001$).

Установлено, что прогнозировать дефицит/недостаточность витамина D можно при пребывании на улице в период с января по март менее 125 минут в день (чувствительность 82%, специфичность 74%), с апреля по июнь – менее 225 минут в день (чувствительность 88%, специфичность 65%), с июля по сентябрь менее 235 минут в день (чувствительность 77%, специфичность 61%) и с октября по декабрь менее 145 минут в день (чувствительность 82%, специфичность 71%).

Через 3 месяца терапии уровень 25(OH)D в плазме крови в группе A1 увеличился с 12,5 до 40,7 нг/мл, ($p<0,05$), в группе A2 – с 15,9 до 23,7 нг/мл, ($p<0,05$), в группе A3 – с 21,4 до 37,7 нг/мл, ($p<0,05$), в группе Б – с 14,4 до 23,1 нг/мл, ($p<0,05$) и стал выше в группе A1 ($p<0,001$) и группе A3 ($p=0,02$), чем в группе Б. Динамика уровня 25(OH)D в плазме крови в группе A1 составила 25,2 (21,9; 32,6) нг/мл и была больше, чем в группах A2 – 16,6 (2,9; 26,4) нг/мл, ($p=0,02$), A3 – 17,9 (2,8; 28,1) нг/мл, ($p=0,02$) и Б – 9,5 (5,8; 14,2) нг/мл, ($p<0,001$). В группе A1 уровень витамина D достиг оптимума у 84,6% лиц, что было больше, чем в группах A2 – 56,2%, ($p=0,04$) и Б – 29,4%, ($p<0,001$). В группе A3 уровень витамина D достиг оптимума у 69,6% лиц, что было больше, чем в группе Б ($p=0,01$).

Таблица 2. – Морфометрические и гемодинамические показатели Эхо-КГ и значения САД в группах I, II, III и без ХСН

Показатели	Группа I	Группа II	Группа III	Группа без ХСН
Аорта на уровне АК, мм	34 (29,5; 37,5) ^{1, 2, 3}	32,5 (29; 35) ¹	30 (29; 32)	28 (28; 29)
Восходящий отдел аорты, мм	32,5 (31; 39) ¹	31,5 (30; 34)	30,5 (30; 32)	29 (28; 30)
Дуга аорты, мм	26 (25; 28) ^{1,2,3}	25 (24; 26)	24 (24; 25)	24 (24; 25)
Передне-задний размер ЛП, мм	39,5 (34; 48,5) ^{1,2,3}	37,5 (34; 42)	37 (32; 41)	34 (31; 37)
КДО ЛЖ, мл	136 (104; 191) ^{1, 2, 3}	119 (103; 134) ¹	107 (100; 126)	103 (97; 126)
Толщина передней стенки ЛЖ, мм	4 (3; 4) ^{1, 3}	3,35 (3; 4) ^{1, 3}	3 (3; 3)	3 (3; 2,75)
САД, мм рт. ст.	150 (130; 160) ^{1, 3}	140 (130; 150) ¹	130 (120; 140) ¹	120 (120; 135)

Примечание – ¹ – достоверное различие с группой без ХСН ($p<0,05$); ² – достоверное различие с группой II ($p<0,05$); ³ – достоверное различие с группой III ($p<0,05$)

Как видно из представленных в таблице 2 данных, в группе I по сравнению с группами II, III и группой без ХСН был достоверно большим диаметр аорты на уровне АК ($p=0,04$, $p=0,02$ и $p<0,001$, соответственно), дуги аорты ($p=0,04$, $p=0,03$ и $p=0,02$, соответственно), передне-задний размер ЛП ($p=0,04$, $p=0,04$ и $p=0,01$, соответственно) и показатель КДО ЛЖ ($p=0,04$, $p=0,03$ и $p=0,03$, соответственно). В группе I размер восходящего отдела аорты был большим по сравнению с таковым в группе без ХСН ($p=0,03$), а толщина передней стенки ПЖ была большей, чем в группе III ($p=0,03$) и в группе без ХСН ($p=0,04$). Значение САД было выше в группе I, чем в группе III ($p=0,04$) и в группе без ХСН ($p=0,01$).

Через 3 месяца наблюдения только в группе A1 уменьшился передне-задний размер ЛП с 39 (36; 41) до 38,5 (34,5; 40) мм ($p=0,04$) и показатель КДО ЛЖ с 123 (110; 157) до 114,5 (99; 145) мл ($p=0,003$). В группе A1 динамика показателя КДО (-4 (-13; 0) мл) отличалась от данного показателя в группах A3 (1 (-3; 2) мл, $p=0,04$) и Б (2 (-1; 4) мл, $p=0,002$).

Через 3 месяца терапии отмечалось снижение уровня ПТГ в плазме крови во всех группах обследованных ($p<0,05$).

У пациентов с ХСН-сФВ ($n=124$) исходно установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня 25(ОН)D в плазме крови с КДО ЛЖ ($R=-0,24$; $p=0,03$), диаметром аорты на уровне АК ($R=-0,39$; $p<0,001$), диаметром восходящего отдела аорты ($R=-0,31$; $p=0,02$), дуги аорты ($R=-0,41$; $p=0,002$), и положительная корреляционная взаимосвязь между значением САД и диаметром аорты на уровне АК ($R=0,44$; $p<0,001$) и восходящего отдела аорты ($R=0,36$; $p=0,006$). В группах A1, A2, A3 и Б уровень 25(ОН)D в плазме крови исходно был отрицательно корреляционно взаимосвязан со значением САД ($R=-0,3$, $p=0,009$), диаметром аорты на уровне АК ($R=-0,25$, $p=0,04$), дуги аорты ($R=-0,34$, $p=0,03$) и КДО ЛЖ ($R=-0,28$, $p=0,02$), значение САД положительно коррелировало с диаметром аорты на уровне АК ($R=0,5$, $p<0,001$), восходящим отделом аорты ($R=0,4$, $p=0,004$), передне-задним размером ЛП ($R=0,4$, $p=0,001$) и КДО ЛЖ ($R=0,36$, $p=0,002$), а уровень ПТГ положительно коррелировал с диаметром дуги аорты ($R=0,39$, $p=0,009$) и передне-задним размером ЛП ($R=0,3$, $p=0,01$).

Через три месяца наблюдения отмечалась отрицательная корреляционная взаимосвязь динамики уровня 25(ОН)D в плазме крови с динамиками показателей КДО ($R=-0,3$; $p=0,02$), УО ЛЖ ($R=-0,34$; $p=0,005$) и диаметра аорты на уровне АК ($R=-0,28$; $p=0,03$), а также положительная корреляционная взаимосвязь динамики значения САД с динамиками показателей КДО ЛЖ ($R=0,3$; $p=0,03$), восходящего отдела аорты ($R=0,36$; $p=0,03$) и передне-заднего размера ЛП ($R=0,3$; $p=0,04$). Значение САД положительно корреляционно взаимосвязано с КДО ЛЖ ($R=0,29$; $p=0,03$). В группе лиц с уровнем 25(ОН)D в плазме крови >30 нг/мл ($n=50$) отмечалась отрицательная корреляционная взаимосвязь динамики уровня

25(ОН)D в плазме крови с уровнем ПТГ в плазме крови через три месяца терапии ($R=-0,4$; $p=0,03$).

Методом регрессионного анализа было установлено, что повышение уровня 25(ОН)D в плазме крови способствует уменьшению показателя КДО ЛЖ ($R^2=0,48$; $F(4,17)=3,9$; $p=0,02$).

В группе А1 через 3 месяца наблюдения увеличились уровень нитратов/нитритов в плазме крови с 13,1 (10,5; 19,1) до 17,2 (14,0; 21,0) мкмоль/л ($p=0,02$) и значения ЭЗВД с 4 (-14; 12,5)% до 10,4 (1,9; 22,1)% ($p=0,04$). В группе А3 значение ЭЗВД повысилось до 12,2 (-2,5; 45,3)% и стало больше, чем в группе Б – -9,4 (-27,1; 14,2)% ($p=0,03$). Динамика уровня нитратов/нитритов в плазме крови в группе А1 составила 2,5 (-1,8; 5,9) мкмоль/л и была больше ($p=0,04$), чем в группе Б – -0,8 (-5,6; 3,8) мкмоль/л. Частота встречаемости резко выраженного нарушения ЭЗВД в группе Б увеличилась до 41,7% и стала выше, чем в группе А1 – 7,7% ($p=0,005$), А2 – 12,5% ($p=0,04$) и А3 – 8,7% ($p=0,009$). Уровень провоспалительных цитокинов у всех пациентов с ХСН-сФВ исходно был в пределах референсных значений и не изменился через три месяца наблюдения ($p>0,05$).

У пациентов с ХСН-сФВ при повышении уровня 25(ОН)D в плазме крови на 10 нг/мл и более ($n=56$) установлена положительная корреляционная взаимосвязь динамики уровня нитратов/нитритов в плазме крови с динамикой уровня 25(ОН)D в плазме крови ($R=0,28$; $p=0,03$). В этой группе пациентов методом регрессионного анализа выявлено, что повышение уровня 25(ОН)D в плазме крови способствует повышению уровня нитратов/нитритов в плазме крови ($R^2=0,34$; $F(3,47)=2,1$; $p=0,01$).

Сумма баллов качества жизни в группе I составила 39,0 (24; 44) и была больше, чем в группах II – 24,5 (17; 33) ($p<0,001$) и III – 27 (24; 32) ($p=0,002$). В группе I количество баллов в пункте «Необходимость отдыхать сидя и лёжа в течение дня» составило 3 (1; 3,5) и было больше, чем в группе II – 1 (1; 2) ($p=0,04$), в пункте «Трудности при ходьбе или при подъёме по лестнице» составило 3 (1; 3,5) и было больше, чем в группе III – 1 (0; 3) ($p=0,04$), а в пункте «Нарушения полноценного сна в ночное время» составило 3 (2; 4,5) и было больше, чем в группе II – 2 (1; 2) ($p=0,02$) и III – 1 (1; 3) ($p=0,04$).

В группе А1 через 3 месяца наблюдения уменьшились общая сумма баллов качества жизни с 25,5 (17; 37) до 22 (16; 33) ($p=0,02$), а также баллы в пунктах «Необходимость отдыхать сидя и лёжа в течение дня» с 1 (1; 2) до 0 (0; 2), ($p=0,04$) и «Трудности при ходьбе или при подъёме по лестнице» с 2 (1; 3) до 1 (1; 2) ($p=0,01$). Динамика изменения баллов качества жизни составила -1,5 (-4; 1) и отличалась ($p=0,02$) от данного показателя в группе Б – 1 (-1; 3). Увеличился показатель динамометрии правой руки с 26,5 (16; 40) до 28,5 (20; 40) даН ($p=0,04$), а в группе А3 – левой руки с 18 (13; 22) до 20 (18; 28) даН ($p=0,04$).

У всех пациентов с ХСН-сФВ уровень 25(ОН)D в плазме крови отрицательно коррелировал с суммой баллов качества жизни исходно ($R=-0,35$; $p=0,001$) и через три месяца терапии ($R=-0,24$; $p=0,03$), а сумма баллов качества жизни отрицательно коррелировала с показателем динамометрии правой руки ($R=-0,22$; $p=0,04$) и положительно – с временем выполнения теста подъёма со стула ($R=0,24$; $p=0,03$). Через 3 месяца терапии сохранилась корреляция суммы баллов качества жизни с показателем динамометрии правой руки ($R=-0,25$; $p=0,03$).

Методом регрессионного анализа установлено, что как более высокий уровень 25(ОН)D в плазме крови через три месяца терапии, так и динамика его повышения влияют на снижение суммы баллов качества жизни ($R^2=0,32$; $F(2,79)=4,8$; $p=0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Уровень 25(ОН)D в плазме крови у пациентов с ХСН-сФВ составил 16,6 нг/мл и был ниже, чем у лиц без ХСН – 42,1 нг/мл ($p<0,001$). Встречаемость дефицита витамина D составила 64,9%, недостаточности – 33,8%. Пациенты с ХСН-сФВ проводили на улице с апреля по декабрь меньше времени, чем лица без ХСН ($p<0,05$). Пациенты группы I с уровнем 25(ОН)D в плазме крови $<10,9$ нг/мл проводили на улице в течение года меньше времени, чем пациенты с уровнем 25(ОН)D в плазме крови $>10,9$ нг/мл и лица без ХСН ($p<0,05$). Уровень 25(ОН)D в плазме крови выше при более длительном пребывании на улице ($R^2=0,378$; $F(5,76)=36,8$; $p=0,001$). Дефицит/недостаточность витамина D можно прогнозировать при пребывании на улице в период с января по март менее 125 минут в день (чувствительность 82%, специфичность 74%), с апреля по июнь – менее 225 минут в день (чувствительность 88%, специфичность 65%), с июля по сентябрь – менее 235 минут в день (чувствительность 77%, специфичность 61%) и с октября по декабрь – менее 145 минут в день (чувствительность 82%, специфичность 71%) [1, 3].

2. Сумма баллов качества жизни составила 39,0 (24; 44) в группе I с уровнем 25(ОН)D в плазме крови $<10,9$ нг/мл и была больше, чем в группах II – 24,5 (17; 33) ($p<0,001$) и III – 27 (24; 32) ($p=0,002$). Показатели мышечной силы и теста на равновесие в группах пациентов с ХСН-сФВ не различались ($p>0,05$) и были хуже, чем у лиц без ХСН ($p<0,05$) [4].

3. Установлено, что диаметр грудного отдела аорты, передне-задний размер ЛП, КДО ЛЖ, толщина передней стенки ПЖ были больше, а значение САД выше у пациентов группы I с уровнем 25(ОН)D в плазме крови $<10,9$ нг/мл по сравнению с пациентами с уровнем 25(ОН)D в плазме крови $>10,9$ нг/мл и лицами без ХСН ($p<0,05$) [2, 7]. Показатели Са-Р обмена, функционального

состояния эндотелия и уровень провоспалительных цитокинов в группах наблюдения не различались ($p > 0,05$) [5].

4. Уровень 25(OH)D в плазме крови был отрицательно корреляционно взаимосвязан с суммой баллов качества жизни ($R = -0,35$; $p = 0,001$). Сумма баллов качества жизни отрицательно коррелировала с показателем динамометрии правой руки ($R = -0,22$; $p = 0,04$) и положительно – с показателем теста подъёма со стула ($R = 0,24$; $p = 0,03$) [4]. Уровень 25(OH)D в плазме крови исходно отрицательно коррелировал с диаметром аорты на уровне АК ($R = -0,25$, $p = 0,04$), диаметром восходящего отдела аорты ($R = -0,31$; $p = 0,02$), дуги аорты ($R = -0,34$, $p = 0,03$), КДО ($R = -0,28$, $p = 0,02$), КДР ($R = -0,24$, $p = 0,04$), УО ЛЖ ($R = -0,31$, $p = 0,009$), толщиной передней ($R = -0,36$; $p = 0,004$) и задней стенок ЛЖ в систолу ($R = -0,27$; $p = 0,01$) и значением САД ($R = -0,3$, $p = 0,009$) [2, 6, 7, 8]. Корреляционных взаимосвязей уровня 25(OH)D в плазме крови с показателями функционального состояния эндотелия и провоспалительных цитокинов не выявлено [5]. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем САД и диаметром аорты на уровне АК ($R = 0,44$; $p < 0,001$), восходящего отдела аорты ($R = 0,36$; $p = 0,006$), КДО ($R = 0,36$, $p = 0,002$), УО ЛЖ ($R = 0,26$, $p = 0,03$) и передне-задним размером ЛП ($R = -0,4$, $p = 0,001$). Уровень ПТГ в плазме крови был положительно корреляционно взаимосвязан с диаметром дуги аорты ($R = 0,39$, $p = 0,009$) и передне-задним размером ЛП ($R = 0,3$, $p = 0,01$) [2, 6, 7, 8].

5. Выявлено, что наибольшее повышение уровня 25(OH)D в плазме крови происходит при терапии холекальциферолом в течение 3-х месяцев в дозе 2000 МЕ/сутки с 12,5 до 40,7 нг/мл ($p < 0,05$) в группе А1. Повышение уровня 25(OH)D в плазме крови произошло в группе А2 – с 15,9 до 23,7 нг/мл ($p < 0,05$), в группе А3 – с 21,4 до 37,7 нг/мл ($p < 0,05$) и в группе Б – с 14,4 до 23,1 нг/мл ($p < 0,05$). В группе А1 оптимального уровня витамина D достигли 84,6% пациентов, что было больше, чем в группах А2 – 56,2% ($p = 0,04$) и Б – 29,4% ($p = 0,001$). В группе А3 оптимального уровня витамина D достигли 69,6% пациентов, что больше, чем в группе Б ($p = 0,01$). Приём холекальциферола в дозе 400 МЕ/сутки в сочетании с другими витаминами, повышающими его биодоступность (группа А3), по восполнению уровня витамина D сопоставима с изолированным приёмом холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сутки (группа А2) ($p > 0,05$) [4, 5, 6, 8, 14, 16].

6. Установлено, что эффективность лечения при терапии ХСН с назначением холекальциферола в дозе 2000 МЕ для коррекции дефицита/недостаточности витамина D повышается: в группе А1 через 3 месяца наблюдения уменьшился передне-задний размер ЛП ($p = 0,04$), КДО ЛЖ ($p = 0,003$), увеличился уровень нитратов/нитритов ($p = 0,02$) и показатель ЭЗВД ($p = 0,04$), уменьшилась общая сумма баллов качества жизни ($p = 0,02$), повысилась сила мышц правой руки ($p = 0,04$). Снижение уровня ПТГ произошло во всех группах

обследованных ($p < 0,05$). Уровень Са, Р и провоспалительных цитокинов через 3 месяца терапии не изменился во всех группах ($p > 0,05$) [4, 5, 6, 8, 21].

7. Через 3 месяца терапии установлена отрицательная корреляция динамики уровня 25(ОН)D в плазме крови с динамикой показателя КДО ЛЖ ($R = -0,3$; $p = 0,02$) и динамикой суммы баллов качества жизни через 3 месяца терапии ($R = -0,24$; $p = 0,03$). Повышение уровня 25(ОН)D в плазме крови способствует уменьшению показателя КДО ЛЖ ($R^2 = 0,48$; $F(4,17) = 3,9$; $p = 0,02$). Более высокий уровень 25(ОН)D в плазме крови через 3 месяца терапии и положительная динамика его повышения способствуют снижению суммы баллов качества жизни ($R^2 = 0,32$; $F(2,79) = 4,8$; $p = 0,01$). При повышении уровня 25(ОН)D в плазме крови на 10 нг/мл и более ($n = 56$) установлена положительная корреляционная взаимосвязь динамики уровня нитратов/нитритов в плазме крови с динамикой уровня 25(ОН)D в плазме крови ($R = 0,28$; $p = 0,03$). В этой группе пациентов выявлено, что повышение уровня 25(ОН)D в плазме крови способствует повышению уровня нитратов/нитритов в плазме крови ($R^2 = 0,34$; $F(3,47) = 2,1$; $p = 0,01$) [4, 5, 6, 8].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Пациентам с ХСН-сФВ рекомендовано определение факторов риска развития дефицита/недостаточности витамина D. Пациентам с высоким риском рекомендовано определение уровня 25(ОН)D в плазме крови с последующей коррекцией выявленного дефицита/недостаточности витамина D. Пациентам с низким риском рекомендовано: поддержание оптимального уровня витамина D в организме путём употребления пищи, богатой витамином D, пребывания на улице в период с января по март не менее 125 минут в день, с апреля по июнь – не менее 225 минут в день, с июля по сентябрь – не менее 235 минут в день, с октября по декабрь – не менее 145 минут в день, или приём профилактических доз холекальциферола [3, 22].

2. Пациентам с ХСН-сФВ в сочетании с дефицитом/недостаточностью витамина D рекомендовано назначение холекальциферола в суточной дозе 2000 МЕ в течение 3-х месяцев. Контроль терапии предполагает определение уровня 25(ОН)D в плазме крови, а также уровней Са и Р в крови через 3 месяца [4, 5, 6, 8, 14, 16].

3. Пациентам с ХСН-сФВ рекомендовано восполнение дефицита/недостаточности витамина D путём терапии холекальциферолом с целью повышения эффективности комбинированной терапии ХСН по улучшению морфометрических и гемодинамических показателей Эхо-КГ, функционального состояния эндотелия, повышению качества жизни и мышечной силы [4, 5, 6, 8].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в научных журналах

1. Морголь, А. С. Роль витамина D в патогенезе хронической сердечной недостаточности (обзор литературы) / А. С. Морголь, Л. В. Янковская // Журнал ГрГМУ. – 2013. – № 4. – С. 11–16.
2. Морголь, А. С. Ассоциация уровня витамина D в организме с морфофункциональным состоянием миокарда у лиц с хронической сердечной недостаточностью / А. С. Морголь, Л. В. Янковская // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22 (2). – С. 169–176.
3. Морголь, А. С. Взаимосвязь времени пребывания на улице с уровнем общего витамина D в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. С. Морголь, Л. В. Янковская, С. А. Ляликов // Медицинские новости. – 2017. – № 4 (271). – С. 63–66.
4. Морголь, А. С. Взаимосвязь уровня витамина D в крови с мышечной силой и качеством жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. С. Морголь, Л. В. Янковская // Журнал ГрГМУ. – 2017. – № 15 (4). – С. 447–453.
5. Морголь, А. С. Оптимизация уровня витамина D у лиц с хронической сердечной недостаточностью с оценкой влияния на функцию эндотелия / А. С. Морголь // Здоровоохранение. – 2017. – № 9. – С. 5–10.
6. Морголь, А. С. Эффективность восполнения дефицита и недостаточности витамина D у лиц с хронической сердечной недостаточностью с оценкой морфофункционального состояния миокарда / А. С. Морголь, Л. В. Янковская, В. И. Новогран // Кардиология в Беларуси. – 2017. – № 9 (1). – С. 139–149.
7. Морголь, А. С. Оценка связи уровня витамина D в организме с эхокардиографическими показателями у лиц с хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса / А. С. Морголь, Л. В. Янковская // Кардиология в Беларуси. – 2018. – Т. 10 (№ 4). – С. 516–524.
8. Морголь, А. С. Оптимизация уровня витамина D с оценкой влияния на морфофункциональное состояние миокарда у лиц с хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса / А. С. Морголь, Л. В. Янковская // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – № 3 (57). – С. 54–61.

Статьи в сборниках и материалы конференций

9. Взаимосвязь качества жизни и показателей мышечной силы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. С. Морголь, Н. С. Слободская, Л. В. Кежун, А. Г. Гуж // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию со дня рождения Аринчина Николая Ивановича / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. В. В. Зинчук. – Гродно, 2014. – С. 222–225.

10. Морголь, А. С. Показатели функции эндотелия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с разными функциональными классами / А. С. Морголь, Л. В. Янковская // Кислород и свободные радикалы : материалы Респ. науч.-практ. конф. / Гродн. гос. мед. ун-т ; ред. В. В. Зинчук. – Гродно, 2014. – С. 154–157.

11. Морголь, А. С. Потребление витамина Д, кальция и фосфора женщинами с артериальной гипертензией детородного возраста / А. С. Морголь, Л. В. Янковская, Е. А. Мойсеенок // Современные достижения молодых ученых в медицине : материалы Респ. науч.-практ. конф., Гродно, 20 ноября 2014 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; ред. кол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 136–139.

12. Marhol, A. Endothelial function and pulse wave velocity in patients with chronic heart failure and D-deficiency / A. Marhol, L. Yankovskaya // Standardy medycyny. – 2015. – № 5 (12). – Материалы Konferencja EVIDAS (European vitamin D association), Варшава, 2014. – Р. 843–845.

13. Морголь, А. С. Дисфункция эндотелия, эластические свойства артерий и D-витаминный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. С. Морголь, Л. В. Янковская, А. Г. Мойсеенок // Дисфункция эндотелия. Экспериментальные и клинические исследования : материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 27 мая 2016 г. / Вит. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. С. Лазуко (гл. ред.) [и др.]. – Витебск, 2015. – С. 97–100.

14. Эффективность различных методов повышения уровня 25(ОН)D в плазме крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. С. Морголь, Л. В. Янковская, А. Г. Мойсеенок, Н. В. Морозик // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина. – Минск, 2015. – Вып. 5. – С. 131–133.

15. Витамин Д – расширение биохимических функций и возможности коррекции витаминного и кальциевого гомеостаза / А. Г. Мойсеенок, А. С. Кучер, Л. В. Янковская, В. А. Гуринович, Е. А. Мойсеенок, Т. И. Ровбутъ, А. С. Морголь // Биогеохимия химических элементов и соединений в природных средах : материалы II Междунар. shk.-семинара для молодых исследователей, г. Тюмень, 16-20 мая 2016 г. – Тюменский. гос. ун-т ; ред. кол.: В. А. Боев [и др.]. – Тюмень, 2016. – С. 109–123.

16. Комплекс витаминов группы В потенцирует биодоступность холекальциферола у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. С. Кучер, Е. А. Мойсеенок, А. С. Морголь, Л. В. Янковская, Л. Н. Шатнюк, В. Б. Спиричев, А. Г. Мойсеенок // Вопросы питания. – 2016. – Том 85, № 2. – Прил.: Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи : материалы XVI Всеросс. конгр. нутрициологов и диетологов

с междунар. участием, посвящ. 100-летию со дня рождения А. А. Покровского, Москва, 2-4 июня 2016 г. – Москва, 2016. – С. 104.

17. Слободская, Н. С. Потребление витаминов и минералов женщинами с артериальной гипертензией с разным уровнем витамина Д в организме / Н. С. Слободская, Л. В. Янковская, А. С. Морголь // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию основания УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, 5-6 ноября 2015 г. / Гом. гос. мед. ун-т; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2016. – С. 924–926.

18. Слободская, Н. С. Факторы риска падений и сбалансированность питания жителей старшего возраста г. Гродно / Н. С. Слободская, Л. В. Янковская, А. С. Морголь // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 28-29 января 2016 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; ред. кол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2016. – С. 557–560.

Тезисы докладов

19. Marhol, A. Effect of proinflammatory cytokines level in plasma on endothelial function in patients with chronic heart failure / A. Marhol, L. Yankovskaya // Материалы 26-th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Париж, 10-13 июня 2016 г. – Париж, 2016. – Р. 337-338.

20. Морголь, А. С. Взаимосвязь уровня витамина Д с систолической функцией миокарда у лиц с хронической сердечной недостаточностью / А. С. Морголь, Л. В. Янковская, В. Р. Шулика // Тезисы VII Съезда кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь, Минск, 15-16 декабря 2016 г. – Минск, 2016. – Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8 (№ 6). – С. 883.

21. Морголь, А. С. Эффективность восполнения дефицита и недостаточности витамина Д у лиц с хронической сердечной недостаточностью с оценкой влияния на функцию эндотелия / А. С. Морголь, Л. В. Янковская // Человек и лекарство : сб. материалов XXIV Рос. нац. конгр., Москва, 10-13 апреля 2017 г. : тез. докл / гл. ред. А. Г. Чучалин. – М., 2017. – С. 158. – (Б-ка Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»).

Инструкция по применению

22. Методы медицинской профилактики и лечения дефицита/недостаточности витамина Д у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: инструкция по применению № 009-0317, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.04.17 / Л. В. Янковская, С. А. Ляликов, М. Н. Курбат, А. С. Морголь; Учреждение разработчик : УО «Гродн. гос. мед. ун-т». – Гродно, 2017. – 8 с.

Марголь Андрэй Сяргеевіч

**Забяспечанасць арганізму вітамінам D у пацыентаў
з хранічнай сардэчнай недастатковасцю з захаванай фракцыяй выкіду
і распрацоўка метадаў карэкцыі яго дэфіцыту/недастатковасці**

Ключавыя словы: хранічная сардэчная недастатковасць, вітамін D, функцыя эндатэлю, эхокардыяграфія, якасць жыцця.

Мэта даследавання: распрацаваць метады карэкцыі дэфіцыту/недастатковасці вітаміну D у пацыентаў з ХСН-сФВ на аснове забяспечанасці ім арганізма з ацэнкай морфафункцыянальнага стану сардэчна-сасудзістай сістэмы і якасці жыцця.

Метады даследавання: анкетныя, клінічныя, функцыянальныя, эхокардыяграфічныя, лабараторныя, статыстычныя.

Аб'ект даследавання: 124 амбулаторных пацыента з ХСН-сФВ ФК I-II ступені і 16 асобаў без ХСН.

Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна. Упершыню ў Рэспубліцы Беларусь на аснове ацэнкі ўзроўню 25(OH)D у плазме крыві ў пацыентаў з ХСН-сФВ выяўлена высокая частата сустракаемасці дэфіцыту/недастатковасці вітаміну D у арганізме. Устаноўлена працягласць знаходжання на вуліцы ў розныя кварталы году, якая дазваляе прагназаваць рызыку зніжанага ўзроўню вітаміну D у арганізме ў пацыентаў з ХСН-сФВ. Устаноўлена, што ў пацыентаў з ХСН-сФВ з узроўнем 25(OH)D у плазме крыві $<10,9$ нг/мл адзначаецца пагаршэнне марфаметрычных і гемадынамічных паказчыкаў эхокардыяграфіі, функцыі эндатэлю і якасці жыцця, а лячэнне холекальцыферолам пры дэфіцыце/недастатковасці вітаміну D у складзе комплекснай патагенетычнай тэрапіі пацыентаў з ХСН-сФВ спрыяе паляпшэнню марфаметрычных і гемадынамічных паказчыкаў эхокардыяграфіі, функцыянальнага стану эндатэлю, якасці жыцця і мышачнай сілы.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: метады вызначэння фактараў рызыкі развіцця дэфіцыту/недастатковасці вітаміну D і карэкцыі забяспечанасці арганізма вітамінам D могуць быць выкарыстаны тэрапеўтамі, кардыёлагамі стацыянараў і паліклінік Рэспублікі Беларусь.

Вобласць прымянення: унутраныя хваробы, кардыялогія.

Морголь Андрей Сергеевич

Обеспеченность организма витамином D у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса и разработка методов коррекции его дефицита/недостаточности

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, витамин D, функция эндотелия, эхокардиография, качество жизни.

Цель исследования: разработать метод коррекции дефицита/недостаточности витамина D у пациентов с ХСН-сФВ на основе обеспеченности им организма с оценкой морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы и качества жизни.

Объект исследования: 124 амбулаторных пациента с ХСН-сФВ ФК I-II степени и 16 лиц без ХСН.

Методы исследования: анкетные, клинические, функциональные, эхокардиографические, лабораторные, статистические.

Полученные результаты и их научная новизна. Впервые в Республике Беларусь на основе оценки уровня 25(OH)D в плазме крови у пациентов с ХСН-сФВ выявлена высокая частота встречаемости дефицита/недостаточности витамина D в организме. Установлена длительность пребывания на улице в разные кварталы года, позволяющая прогнозировать риск сниженного уровня витамина D в организме у пациентов с ХСН-сФВ. Установлено, что у пациентов с ХСН-сФВ с уровнем 25(OH)D в плазме крови $<10,9$ нг/мл отмечается ухудшение морфометрических и гемодинамических показателей эхокардиографии, функции эндотелия и качества жизни, а лечение холекальциферолом при дефиците/недостаточности витамина D в составе комплексной патогенетической терапии пациентов с ХСН-сФВ способствует улучшению морфометрических и гемодинамических показателей эхокардиографии, функционального состояния эндотелия, качества жизни и мышечной силы.

Рекомендации по использованию: методы определения факторов риска развития дефицита/недостаточности витамина D и коррекции обеспеченности организма витамином D могут быть использованы терапевтами, кардиологами стационаров и поликлиник Республики Беларусь.

Область применения: внутренние болезни, кардиология.

SUMMARY

Andrei S. Marhol

**Sufficiency of the organism with vitamin D in patients
with chronic heart failure with preserved ejection fraction
and development of the methods to correct its deficiency/insufficiency**

Key words: chronic heart failure, vitamin D, endothelial function, echocardiography, quality of life.

The aim of the study was to develop a method of vitamin D deficiency/insufficiency correction in patients with CHF with preserved ejection fraction on the basis of its sufficiency in the organism with assessment of the morphofunctional state of cardiovascular system and quality of life.

Object of study: 124 outpatient patients with CHF with preserved ejection fraction of I-II degree functional class and 16 people without CHF.

Research methods: questionnaire, clinical, functional, echocardiographic, laboratory, statistical.

Obtained results and their scientific novelty. For the first time in the Republic of Belarus, a high incidence of deficiency/insufficiency of vitamin D in organism was found on the basis of an assessment of 25(OH)D level in blood plasma in patients with CHF with preserved ejection fraction. The outdoor performance in different quarters of the year is established to predict a high risk of decreased level of vitamin D in the organism in patients with CHF with preserved ejection fraction. It was established that in patients with CHF with preserved ejection fraction with a level of 25(OH)D in blood plasma <10.9 ng/ml there was a deterioration in morphometric and hemodynamic echocardiography indicators, endothelial function and quality of life and treatment with cholecalciferol in vitamin D deficiency/insufficiency in addition to complex therapy of patients with CHF with preserved ejection fraction contributes to the improvement of morphometric and hemodynamic echocardiography indicators, endothelial function, quality of life and muscle strength.

Recommendations for use: methods for determining the risk of vitamin D deficiency/insufficiency and correction of vitamin D body's sufficiency can be used by general practitioners, cardiologists in hospitals and outpatient clinics of the Republic of Belarus.

Area of application: internal medicine, cardiology.

Научное издание

Морголь Андрей Сергеевич

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ОРГАНИЗМА ВИТАМИНОМ D
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЁННОЙ ФРАКЦИЕЙ
ВЫБРОСА И РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ
ЕГО ДЕФИЦИТА/НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология

Подписано в печать 19.11.2018.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл.-печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,42. Тираж 60 экз. Заказ 214.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.