

международный научно-практический журнал

КАРДИОЛОГИЯ

в Беларуси

cardio.recipe.by

2020, том 12, № 3

Основан в 2009 г.

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь 4 июня 2009 года.
Регистрационное свидетельство № 456

Учредители:

УП «Профессиональные издания»
ОО «Белорусское научное общество кардиологов»

Редакция:

Директор Л.А. Евтушенко
Заместитель главного редактора А.В. Жабинский
Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль
Технический редактор С.В. Каулькин

Адрес:

220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь
Тел.: (017) 322-16-77, 322-16-78
e-mail: cardio@recipe.by

Офис в Украине:

ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В», офис 201
тел.: +38 044 33-88-704, +38 067 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 01079
ведомственный индекс 010792

01079 – единый индекс в электронных каталогах «Газеты и журналы» на сайтах агентств:

ООО «Информнаука» (Российская Федерация),
АО «МК-Периодика» (Российская Федерация),
ООО «Прессинформ» (Российская Федерация),
ООО «НПО «Информ-система» (Российская Федерация),
ГП «Пресса» (Украина),
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова),
АО «Летуовс паштас» (Литва),
Kubon&Sagner (Германия),
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия),
Фирма «INDEX» (Болгария)

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию в Минске и офис издательства в Киеве

Цена свободная

Периодичность выхода – один раз в два месяца

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Тираж – 1500 экземпляров

Заказ

Подписано в печать 12.06.2020

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие «Типография Федерации профсоюзів Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-103, г. Минск. ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

Главный редактор:

Александр Геннадьевич Мрочек – академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор

Научный редактор:

Александр Григорьевич Булгак – член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор

Редакционная коллегия:

М.И. Бельская (Минск), к.м.н.
Л.Г. Воронков (Киев), д.м.н., проф.
Л.Г. Гелис (Минск), д.м.н., проф.
Е.К. Курлянская (Минск), к.м.н., доц.
В.Е. Луговой (Витебск)
О.Е. Лях (Гомель)
А.И. Мартынов (Москва), акад. РАМН, д.м.н., проф.
Н.П. Митьковская (Минск), д.м.н., проф.
Т.А. Нечесова (Минск), к.м.н., доц.
Ю.П. Островский (Минск), акад. НАНБ, д.м.н., проф.
О.С. Павлова (Минск), к.м.н., доц.
А.В. Пацев (Минск)
Н.Ф. Побиванцева (Брест), к.м.н.
В.П. Подпалов (Витебск), д.м.н., проф.
Л.З. Полонецкий (Минск), д.м.н., проф.
А.М. Пристром (Минск), д.м.н., проф.
В.М. Пырочкин (Гродно), д.м.н., проф.
Н.В. Северина (Могилев)
В.А. Снежицкий (Гродно), член-корр. НАНБ, д.м.н., проф.
С.В. Спиридонов (Минск), д.м.н., доц.
О.А. Суджаева (Минск), д.м.н.
С.Г. Суджаева (Минск), д.м.н., проф.
А.В. Фролов (Минск), д.б.н., проф.
А.В. Хапалюк (Минск), д.м.н., проф.
Ю.М. Чеснов (Минск), д.м.н., доц.
В.А. Янушко (Минск), д.м.н., проф.

Рецензируемое издание

Журнал включен в международные базы Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, РИНЦ.

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Решение коллегии ВАК от 12.06.2009 (протокол № 11/6).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОМнолесьпорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравняются к зарубежным публикациям.

Электронная версия журнала доступна на сайте cardio.recipe.by, в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

© УП «Профессиональные издания», 2020

© Оформление и дизайн

УП «Профессиональные издания», 2020

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы. Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International Scientific Journal CARDIOLOGY IN BELARUS

KARDIOLOGIJA V BELARUSI

cardio.recipe.by

2020 Volume 12 Number 3

Founded in 2009

The journal is registered in the Ministry of information of the Republic of Belarus 04.06.2009.
Registration certificate № 456

Founders:

UE "Professional Editions"
PA "Belarusian Scientific Society of Cardiologists"

Editorial office:

Director L. Evtushenko
Deputy editor-in-chief A. Zhabinski
Head of advertising and marketing M. Koval
Technical editor S. Kaulkin

Address:

220049, Minsk, Knorin str., 17, Republic of Belarus
phone: (017) 322-16-77, 322-16-78
e-mail: cardio@recipe.by

Office in Ukraine:

LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B" office 201
phone: +38 044 33-88-704, +38 067 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Subscription:

in catalogue of the Republican unitary enterprise "Belposhta" (Belarus)
individual index 01079
departmental index 010792

Index **01079** in the electronic catalogs "Newspapers and Magazines" on web-sites of agencies:
LLC "Informauka" (Russian Federation),
JSC "MK-Periodika" (Russian Federation),
LLC "Pressinform" (Russian Federation),
LLC "SPA "Inform-system" (Russian Federation),
SE "Press" (Ukraine),
SE "Poshta Moldovey" (Moldova),
JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania),
Kubon&Sagner (Germany),
LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia),
INDEX Firm agency (Bulgaria)

For any inquiries about acquiring the journal please contact the Minsk reduction and the office of production in Ukraine

The price is not fixed

The frequency of journal is 1 time in 2 months
Format 70x100 1/16. Litho
Circulation is 1500 copies
Order №

Sent for the press 12.06.2020

Printed in printing house

Editor-in-Chief:

Alexander G. Mrochek – Acad. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.

Scientific Editor:

Alexander G. Bulgak – Assoc. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.

Editorial Board:

M. Bel'skaya (Minsk), Cand. of Med. Sci.
Yu. Chesnov (Minsk), Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof.
A. Frolov (Minsk), Dr. of Biol. Sci., Prof.
A. Hapalyuk (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
L. Gelis (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
A. Kurlianskaya (Minsk), Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof.
V. Liakh (Gomel)
V. Lugovoi (Vitebsk)
A. Martynov (Moscow), Acad. of RAMS, Dr. of Med. Sci., Prof.
N. Mit'kovskaya (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
T. Nechesova (Minsk), Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof.
Yu. Ostrovskii (Minsk), Acad. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.
A. Paceev (Minsk)
V. Paulava (Minsk), Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof.
N. Pobivanceva (Brest), Cand. of Med. Sci.
V. Podpalov (Vitebsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
L. Poloneckii (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
A. Pristrom (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
V. Pyrochkin (Grodno), Dr. of Med. Sci., Prof.
N. Severina (Mogilev)
V. Snezhickii (Grodno), Assoc. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.
S. Spirydonau (Minsk), Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof.
V. Sujayeva (Minsk), Dr. of Med. Sci.
S. Sudzhaeva (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
L. Voronkov (Kyiv), Dr. of Med. Sci., Prof.
V. Yanushko (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.

Peer-Reviewed Edition

The journal is included in the international databases Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, RSCI.

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

HCC board decision of 12.06.2009 (protocol № 11/6).

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

The electronic version of the journal is available on cardio.recipe.by, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Научные публикации.

Оригинальные исследования

Особенности пролиферации неоинтимы в среднесрочном периоде после успешно выполненной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий
Стельмашок В.И., Полонецкий О.Л., Зотова О.В., Ковш Е.В., Клышевич Н.А., Пашкевич С.Ф., Коваленко Д.В. 306

Предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и острым ишемическим повреждением почек
Бранковская Е.Ю., Картун Л.В., Ходосовская Е.В., Статкевич Т.В., Митьковская Н.П. 323

Ультразвуковые маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
Жерко О.М. 330

Гемодинамический фенотип и эффекты коррекции статуса витамина D у женщин перименопаузального периода с артериальной гипертензией
Хурса Р.В., Кежун Л.В. 342

Анализ дооперационного статуса пациентов высокого риска, госпитализированных для хирургической реваскуляризации миокарда
Гогаева Е.К., Лазоришинец В.В., Руденко А.В., Дзахоева Л.С. 355

Обзоры и лекции

Поражение сердца при коронавирусной инфекции: что мы знаем и каковы перспективы
Суджаева О.А. 361

Тромбоэмболия легочной артерии и COVID-19: место антикоагулянтной терапии
Трисветова Е.Л. 370

Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в свете пандемии COVID-19
Павлова О.С. 382

Диагностика и лечение заболеваний периферических артерий
Хрыщанович В.Я. 390

Мини-инвазивная эпикардальная абляция при фибрилляции предсердий: эволюция методов
Жигалкович А.С. 409

Случай из практики

Клиническое наблюдение редкого фенотипа синдрома Бругада
Комиссарова С.М., Барсукевич В.Ч., Ринейская Н.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С., Долматович Т.В., Засим Е.В. 419

Клинический случай резистентности к варфарину у пациента с протезированными клапанами сердца и генотипом CYP2C9*1*1-VKORC1GG
Николаев Е.Е., Богданов А.В., Павлова С.И., Богданова С.М. 432

Применение лекарственных средств

Клинико-экономическая эффективность лекарственного средства сакубитрил/валсартан при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь
Захаренко А.Г. 439

Scientific Publications.**Original Researches**

Features of Neointima Proliferation in the Mid-Term Period after Successful Recanalization of Chronic Total Occlusions of Coronary Arteries
Stelmashok V., Polonetsky O., Zotova O., Koush A., Klishevich N., Pashkevich S., Kavalenka D. 306

Predictors of Adverse Outcomes in Patients with STEMI and Acute Ischemic Kidney Injury
Brankovskaya E., Kartun L., Hodosovskaya E., Statkevich T., Mitkovskaya N. 323

Ultrasonic Markers of Chronic Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction
Zherko O. 330

Hemodynamic Phenotype and Effects of Vitamin D Status Correction in Perimenopausal Women with Hypertension
Khursa R., Kezhun L. 342

Analysis of Preoperative Status of High-Risk Patients Admitted for Surgical Myocardial Revascularization
Gogayeva O., Lazoryshynets V., Rudenko A., Dzakhoeva L. 355

Reviews and Lectures

Myocardial Injury and Coronavirus Disease: What we Know and What are the Prospects
Sujayeva V. 361

Pulmonary Thromboembolism and COVID-19: Place for Anticoagulant Therapy
Trisvetova E. 370

Gender Features of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Light of the Pandemic COVID-19
Pavlova O. 382

Diagnosis and Management of Peripheral Artery Diseases
Khryshchanovich V. 390

Minimally Invasive Epicardial Ablation in Atrial Fibrillation: Evolution of Methods
Zhyhalkovich A. 409

Case from Practice

Clinical Observation of a Rare Phenotype of Brugada Syndrome
Komissarova S., Barsukevich V., Rineiskaya N., Chakova N., Niyazova S., Dolmatovich T., Zasim E. 419

Clinical Case of Warfarin Resistance in a Patient with Prosthetic Heart Valves and the CYP2C9*1*1-VKORC1GG Genotype
Nikolaev E., Bogdanov A., Pavlova S., Bogdanova S. 432

Drugs Applying

Clinical and Economic Effectiveness of the Drug Sakubitril/Valsartan in Treatment of Patients with Chronic Heart Failure with the Reduced Ejection Fraction in Conditions of Healthcare System of the Republic of Belarus
Zakharenko A. 439

Уважаемые коллеги, читатели!

Полгода мир живет в новой реальности, обусловленной выявлением новой коварной болезни – COVID-19.

Несмотря на представленные ВОЗ 24 марта 2020 г. критерии определения COVID-19, неспецифичность и гетерогенность симптомов при данном заболевании, а также течение (от асимптомного до полиорганной недостаточности и смерти) затрудняют как диагностику, в том числе дифференциальную (лабораторные тесты и компьютерная томография не обладают 100%-й диагностической точностью именно для COVID-19), так и патогенетически оправданную терапию. Во всех странах применяется индивидуализированная терапия, направленная на коррекцию тех или иных проявлений COVID-19 и его осложнений: острый респираторный дистресс-синдром, пневмония (вирусная или вторичная бактериальная), тромботические осложнения, полиорганная недостаточность, цитокиновый шторм, синдром Кавасаки (острый воспалительный процесс в кровеносных сосудах, сопровождающийся лихорадкой – у детей)), а также сопутствующей патологии (ИБС, АГ, сахарный диабет, ХОБЛ).

На вебинарах и в научных журналах специалисты разных стран представляют свой опыт и свои советы по тактике ведения пациентов с COVID-19. По состоянию на май 2020 г. еще не выработаны единые международные правила и принципы лечения COVID-19.

В настоящем номере журнала кардиологами нашей страны представлены три важных обзорных сообщения, касающихся связи COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний: «Поражение сердца при коронавирусной инфекции: что мы знаем и каковы перспективы» (д. м. н. Суджаева О.А.), «Тромбоэмболия легочной артерии и COVID-19: место антикоагулянтной терапии» (д. м. н., профессор Трисветова Е.Л.), «Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в свете пандемии COVID-19» (к. м. н., доцент Павлова О.С.).

Статья Захаренко А.Г. «Клинико-экономическая эффективность лекарственного средства сакубитрил/валсартан при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь», в которой рассматривается вопрос клинической эффективности сакубитрила/валсартана и эналаприла, исходя из международных клинических исследований PARADIGM-HF и PIONEER-HF и локальных белорусских данных о стоимости сравниваемых препаратов и ресурсов здравоохранения, должна заинтересовать организаторов здравоохранения.

Пять оригинальных научных статей, касающихся вопросов функциональной, УЗИ-диагностики, особенностей патофизиологии и клинического течения заболеваний, прогнозирования неблагоприятных исходов тяжелой патологии, и 2 описанных клинических случая нечасто встречающихся патологий также не могут не привлечь внимания читателя.

В заключение хочу выразить признательность всему нашему кардиологическому сообществу, которое поддерживает пациентов в это непростое время.

Зав. лабораторией кардиологической реабилитации РНПЦ «Кардиология»
доктор медицинских наук, профессор
Суджаева Светлана Георгиевна



Хурса Р.В.¹, Кежун Л.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Khursa R.¹, Kezhun L.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Гемодинамический фенотип и эффекты коррекции статуса витамина D у женщин перименопаузального периода с артериальной гипертензией

Hemodynamic Phenotype and Effects of Vitamin D Status Correction in Perimenopausal Women with Hypertension

Резюме

Цель. Исследовать основные показатели суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и функционального состояния сосудов у женщин с артериальной гипертензией (АГ) в периоде перименопаузы в зависимости от гемодинамического фенотипа, а также их динамику на фоне комплексного лечения с коррекцией статуса витамина D в организме.

Материалы и методы. Обследованы 92 женщины с АГ II степени, риск 3, в периоде перименопаузы, представленные равновеликими подгруппами по статусу витамина D: с нормальным уровнем общего 25(OH)D в плазме (1) и его дефицитом/недостаточностью (2). Все пациентки получали унифицированную антигипертензивную терапию, а в подгруппе 2 – дополнительно холекальциферол 2000 МЕ/сут в течение 3 месяцев.

Исходно и в конце наблюдения проводилось СМАД с традиционным анализом результатов и с определением гемодинамического фенотипа методом КАСПАД, определялись активность ренина плазмы (АРП), содержание нитратов/нитритов в плазме, эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) реографическим методом.

Результаты и обсуждение. Большинство пациенток имели гармонический фенотип (Г) – 60,9%, но преобладали патологические классы (67,4%). На фоне лечения значимо ($p < 0,05$) увеличилась доля лиц с нормотензивным гармоническим классом H2 – с 32,6% до 48,9%, без существенных различий по статусу витамина D; снизились средние показатели АД и «нагрузки давлением», особенно у лиц с дефицитом/недостаточностью витамина D; увеличилось число пациенток с нормальным снижением АД ночью (dipper): с 45,6% до 72,8%. Выявлены значимые ($p < 0,05$) различия некоторых гемодинамических показателей пациенток с фенотипами ДД (диастолический дисфункциональный) и Г (гармонический): при ДД были более высокими вариабельность САД, особенно в подгруппе 2; значения суточного индекса АД и частота его нарушений overdipper – 25,7% и 8,9% соответственно. Дефицит/недостаточность витамина D сопряжены с более высокой сосудистой жесткостью, особенно при фенотипе ДД. Лица с фенотипом ДД имели лучшую положительную динамику СРПВ при терапии с включением

холекальциферола. На фоне лечения повысился уровень нитратов/нитритов в крови и улучшились показатели ЭЗВД. Комплексная терапия с коррекцией статуса витамина D привела к значимому снижению АРП, наиболее выраженному у пациенток с фенотипом ДД.

Заключение. Коррекция статуса витамина D у женщин перименопаузального периода с АГ на фоне антигипертензивной терапии приводит к значимому улучшению показателей АД, функционального состояния сосудов и к снижению АРП, особенно при фенотипе ДД. Гемодинамический фенотип следует учитывать при назначении лечения: лица с фенотипом ДД особо нуждаются в коррекции статуса витамина D.

Ключевые слова: артериальное давление, гемодинамический фенотип, статус витамина D, функциональное состояние сосудов, активность ренина плазмы.

Abstract

Purpose. To study the main indicators of 24-hour blood pressure (BP) monitoring and the functional state of blood vessels in perimenopausal women with arterial hypertension (AH) depending on the hemodynamic phenotype, as well as their dynamics in complex treatment with vitamin D status correction.

Materials and methods. There were examined 92 women with AH of the stage II and risk 3 in the perimenopause period, represented by equal subgroups on vitamin D status: with a normal plasma level of total 25 (OH)D (1) and its deficiency/insufficiency (2). All patients received unified antihypertensive therapy; the subgroup 2 received cholecalciferol 2000 IU/day for 3 months additionally.

Initially and at the end of the observation, there were conducted: 24-hour BP monitoring with the traditional analysis of the results and determination of the hemodynamic phenotype with the QARBPP method; determination of plasma renin activity (PRA) and nitrate/nitrite content; endothelium-dependent vasodilation (EDVD) and pulse wave velocity (PWV) with the rheographic method.

Results and discussion. Most patients had a harmonic phenotype (H) – 60.9%, but pathological classes prevailed (67.4%). During treatment, the proportion of individuals with normotensive harmonic class H2 increased significantly from 32.6% to 48.9%, independently on the vitamin D status; the average indices of BP and “pressure loads”, especially in women with vitamin D deficiency/insufficiency ($p < 0.05$) decreased; the number of patients with a normal decrease of BP at night (dipper) increased from 45.6% to 72.8%. Significant differences ($p < 0.05$) were found in some hemodynamic parameters between patients with diastolic dysfunctional phenotype (DD) and H ones: in DD, there was higher variability of systolic BP, especially in the subgroup 2; the values of the nocturnal BP index and the frequency of its disorders (overdipper) were 25.7% and 8.9%, respectively. Vitamin D deficiency/insufficiency is associated with higher vascular stiffness, especially in DD phenotype. Individuals with the DD phenotype had the best positive dynamics of PWV in the therapy with cholecalciferol. After treatment, the level of plasma nitrates/nitrites increased, and the indicators of EDVD improved. Combined therapy with correction of vitamin D status leads to a significant decrease of PRA, most pronounced in patients with the DD phenotype.

Conclusion. Correction of vitamin D status in perimenopausal women with hypertension in the antihypertensive therapy leads to a significant improvement of BP, vascular functional status, and decrease of PRA, especially in the DD phenotype. The hemodynamic phenotype should be considered when prescribing treatment: DD phenotype patients need to correct the vitamin D status.

Keywords: blood pressure, hemodynamic phenotype, vitamin D status, vascular functional status, plasma renin activity.

■ ВВЕДЕНИЕ

Наступление перименопаузального периода у женщин ассоциировано с увеличением распространенности артериальной гипертензии (АГ) – 8,2% до менопаузы, 52,2% с наступлением менопаузы, что в свою очередь значительно повышает риск развития ишемической болезни сердца, инфаркта мозга, увеличивает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с каждым последующим десятилетием [1, 2]. Комплексная нервно-гуморальная и гормональная перестройка организма, сопровождающаяся дефицитом эстрогенов, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, являются ключевыми патогенетическими факторами формирования АГ у женщин в период половой инволюции [3, 4].

Сопряженное с АГ поражение сосудов является одним из основных патогенетических факторов развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и (ССЗ), поэтому важным эффектом лечения является не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и улучшение функционального состояния сосудов. В настоящее время известно, что большое влияние на функциональное состояние сосудов оказывает витамин D: он участвует в регуляции пролиферации, миграции и минерализации гладкомышечных клеток сосудов; в экспериментах *in vitro* установлено, что активация витамин-D-рецепторов VDR индуцирует продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и повышает их функциональные свойства [5]; он способен подавлять секрецию ренина юктагломерулярными клетками артериол почечных клубочков [6], а его дефицит/недостаточность оказывает отрицательное влияние на уровень АД [7], повышает риск ССО [8, 9]. Связь дефицита витамина D в организме с ССЗ показана и для женщин в постменопаузальном периоде [10], а распространенность дефицита/недостаточности витамина D у женщин этого периода жизни составляет 70–96,8% [11–13].

АГ неоднородна не только в патогенетическом и клиническом аспектах, но и в гемодинамическом: по соотношению минутного объема кровообращения и общего периферического сопротивления (типы центральной гемодинамики) [14], по соотношению диастолического давления и частоты сердечных сокращений (типы саморегуляции кровообращения) [15] и др. Нами разработан метод определения гемодинамического фенотипа по ряду величин АД пациента путем количественного анализа связей параметров АД (КАСПАД), основанный на линейной регрессии систолического АД (САД) по пульсовому давлению. По полученному при КАСПАД индивидуальному значению углового коэффициента регрессии a определяется принадлежность пациента к одному из трех возможных гемодинамических фенотипов. Гармоническому типу (Γ) соответствует нахождение коэффициента a в границах $0 < a < 1$; при $a > 1$ – диагностируется диастолический дисфункциональный тип (ДД), указывающий на «гипертрофированную» роль пропульсивной силы миокарда при недостаточном участии «периферии» в продвижении крови; при $a < 0$ – систолический дисфункциональный тип (СД), означающий «гипертрофированную» роль «периферии» при уменьшенном участии миокарда. Фенотип отражает устойчивые индивидуальные связи между систолической («сердечной») составляющей и «периферией»

(эластичность сосудов, участие мышц) в процессе продвижения крови, сложившиеся под влиянием условий существования [16, 17].

В рамках каждого фенотипа выделяются также гемодинамические классы, которые свидетельствуют о нормотензивном, гипертензивном или гипотензивном характере кровообращения. Классы – это расширенная трактовка фенотипа на основе совокупного учета обоих коэффициентов регрессии [17].

У женщин с АГ в периоде перименопаузы не исследованы распространенность фенотипов и гемодинамических классов, их связь с другими гемодинамическими характеристиками, а также со статусом витамина D в организме.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать основные показатели суточного мониторирования АД (СМАД) и функционального состояния сосудов у женщин с АГ в периоде перименопаузы в зависимости от гемодинамического фенотипа, а также их динамику на фоне комплексного лечения с коррекцией статуса витамина D в организме.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 92 женщины с АГ II степени, риск 3, в возрасте 50 [48; 53] лет без сопутствующей ишемической болезни сердца и сахарного диабета, находящиеся в периоде физиологической перименопаузы (45 женщин – до менопаузы, 47 – в раннем (до 5 лет) постменопаузальном периоде). До начала исследования 84% группы (77 чел.) получали антигипертензивную терапию основными рекомендованными средствами, в т. ч. монотерапию – 48% (44 чел.) и комбинированную – 36% (33 чел.).

Всем обследованным выполнены стандартные для АГ общеклинические лабораторные и инструментальные исследования. Дважды (исходно и через 3 месяца наблюдения) проводились следующие дополнительные исследования.

Статус витамина D организма оценивался по уровню общего 25(ОН)D (25-гидрокси-витамина-D) в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с реагентами «DRG» (США): при уровне 25(ОН)D в плазме крови менее 20 нг/мл – дефицит витамина D, 20–30 нг/мл – недостаточность, 30–80 нг/мл – оптимальный для здоровья уровень [18]. Согласно статусу витамина D группа наблюдения была разделена на подгруппы: с нормальным уровнем – 1-я (45 чел.) и с его дефицитом/недостаточностью – 2-я (47 чел.).

После исходного обследования всем пациенткам была назначена унифицированная комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая рамиприл в суточной дозе 5–10 мг и индапамид-ретард по 1,5 мг в сут.; в подгруппе 2 для оптимизации уровня витамина D в схему лечения дополнительно включался водный раствор холекальциферола (Аквадетрим, Польша) в суточной дозе 2000 МЕ на протяжении 3 месяцев (исключая летний период).

Определение активности ренина плазмы (АРП) также проводилось методом ИФА (реагенты «DRG») с двумя этапами инкубации и расчетом АРП согласно прилагаемой инструкции. Результаты выражались в

единицах массы ангиотензина-I к объему плазмы крови человека в единицу времени (нг/мл/ч).

Суммарное содержание конечных метаболитов оксида азота – нитратов/нитритов в плазме крови – определялось спектрофотометрически с реактивом Грисса [19].

Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) оценивалась методом компьютерной импедансометрии (аппаратно-программный комплекс «Импекард-М», Беларусь) при пробе с реактивной гиперемией по относительному изменению максимальной скорости кровенаполнения ($\Delta dz/dt$, %) в течение 1-й и 2-й минуты после декомпрессии. Значения $\Delta dz/dt < 12\%$ расценивались как признак нарушения ЭЗВД [20]. На том же приборе определялась скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в артериях смешанного типа по каротидно-лучевому пути [21].

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось монитором Watch BP 03 («Microlife»), выполнялся традиционный анализ результатов СМАД с дополнительным расчетом показателя AASI, характеризующего сосудистую жесткость [22, 23], а также определение гемодинамического фенотипа методом КАСПАД [24].

Для статистической обработки использовано программное обеспечение Statistica 10. Количественные параметры с учетом характера распределения признаков (согласно критериям Шапиро – Уилка и Лиллиефорса) представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25%-Q75%). Анализ статистической значимости различий количественных признаков проводился по U-критерию Манна – Уитни и T-критерию Вилкоксона (для связанных признаков); для относительных величин – по критериям χ^2 Пирсона или Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подгруппы 1 и 2 были сопоставимы ($p > 0,05$) по возрасту, длительности АГ, антропометрическим данным, значениям офисного САД и ДАД, по назначенной комбинированной антигипертензивной терапии. Подавляющее большинство пациенток имели избыточную массу тела или ожирение, индекс массы тела (ИМТ) в группе составил 30,4 (26,8–34,8) кг/м².

Исходный уровень 25(OH)D в подгруппах 1 и 2 составил 25,9 (18,5–33,4) нг/мл и 16,6 (12,8–24,5) нг/мл, $U=732,0$; $p < 0,001$, причем у 9 пациенток подгруппы 2 дефицит витамина D носил выраженный характер (менее 10 нг/мл). Через 3 мес. лечения уровень 25(OH)D в плазме у пациенток с исходным его дефицитом/недостаточностью (подгруппа 2), получавших дополнительно холекальциферол, достиг 37,3 (32,0–42,5) нг/мл, статистически значимо превысив уровень такового у пациенток подгруппы 1 ($p < 0,05$).

Распределение гемодинамических фенотипов и классов в группе наблюдения в целом и в подгруппах относительно статуса витамина D представлено в табл. 1, из которой видно, что большинство пациенток группы в целом и в обеих подгруппах имели гармонический тип (Г); гипертензивные классы – D3 (гипертензивный класс диастолического дисфункционального фенотипа ДД) и H3 (гипертензивный класс гармонического фенотипа) составляли 50,0%, а оптимальный нормотензивный

Таблица 1

Распределение гемодинамических фенотипов и классов в группе наблюдения (за суточный период СМАД), доля лиц, % (абс.)

Фенотип	Гемодинамический класс	Группа в целом, n=92	Подгруппа 1, n=45	Подгруппа 2, n=47
ДД	D2	16,3 (15)	20,0 (9)	12,8(6)
	D3	21,7 (20)	17,8 (8)	25,5 (12)
Г	H2	32,6 (30)	35,6 (16)	29,8 (14)
	H3	28,3 (26)	26,7 (12)	29,8 (14)
СД	S2	1,1 (1)	–	2,1 (1)

Table 1

Distribution of hemodynamic phenotypes and classes in the observation group (for the 24-hour period of ABPM), percentage of individuals, % (abs.)

Phenotype	Hemodynamic class	Whole group, n=92	Subgroup 1, n=45	Subgroup 2, n=47
DD	D2	16.3 (15)	20.0 (9)	12.8(6)
	D3	21.7 (20)	17.8 (8)	25.5 (12)
H	H2	32.6 (30)	35.6 (16)	29.8 (14)
	H3	28.3 (26)	26.7 (12)	29.8 (14)
SD	S2	1.1 (1)	–	2.1 (1)

класс H2 имели 32,6% группы, что указывает на эффективность предшествующей терапии у них. Статистически значимых различий распределений классов и типов в подгруппах по статусу витамина D не выявлено ($p>0,05$).

Анализ распределений гемодинамических типов и классов, и в частности «гипертензивных» классов D3 и H3, среди пациенток в доменопаузальном и постменопаузальном периодах, в т. ч. в зависимости от статуса витамина D, также показал незначимые различия, $p>0,05$ (табл. 2). Данное обстоятельство позволило для дальнейшего анализа объединить этих пациенток в общую группу женщин перименопаузального периода.

Таблица 2

Гемодинамические фенотипы (за суточный период СМАД) в подгруппах по статусу витамина D у пациенток до менопаузы и после менопаузы, доля лиц, % (абс.)

Фенотип	Гемодинамический класс	Подгруппа 1, n=18	Подгруппа 2, n=26
Период до менопаузы			
ДД	D2	11,1 (2)	26,9 (7)
	D3	22,2 (4)	15,4 (4)
Г	H2	33,3 (6)	34,6 (9)
	H3	33,3 (6)	33,3 (6)
СД	S2	–	–
Период после менопаузы			
ДД	D2	11,1 (3)	14,3 (3)
	D3	22,2(6)	28,6 (6)
Г	H2	37,0 (10)	23,8 (5)
	H3	25,9 (7)	33,3 (7)
СД	S2	3,7 (1)	–

Table 2
Hemodynamic phenotypes (24-hour period of ABPM) in the subgroups, according to the vitamin D status in patients in pre-menopause and post-menopause period, percentage of individuals, % (abs)

Phenotype	Hemodynamic class	Subgroup 1, n=18	Subgroup 2, n=26
Pre-menopause			
DD	D2	11.1 (2)	26.9 (7)
	D3	22.2 (4)	15.4 (4)
H	H2	33.3 (6)	34.6 (9)
	H3	33.3 (6)	33.3 (6)
SD	S2	–	–
Post-menopause			
DD	D2	11.1 (3)	14.3 (3)
	D3	22.2(6)	28.6 (6)
H	H2	37.0 (10)	23.8 (5)
	H3	25.9 (7)	33.3 (7)
SD	S2	3.7 (1)	–

У пациенток с дисфункциональным фенотипом ДД выявлена значительно более высокая вариабельность САД за дневной и особенно за суточные периоды СМАД по сравнению с пациентками, имеющими гармонический фенотип Г. Вариабельность САД (по стандартному отклонению) за дневной период составила 14,2 (12,0–18,4) мм рт. ст. и 12,8 (10,4–15,2) мм рт. ст. при типах ДД и Г соответственно ($U=647,5$; $p=0,014$); за суточный период СМАД – 16,1 (13,2–19,5) мм рт. ст. и 13,3 (11,1–15,8) мм рт. ст. соответственно ($U=526,0$; $p<0,001$). При нормальной обеспеченности организма витамином D (подгруппа 1) значительно повышенная вариабельность САД у пациенток фенотипа ДД отмечена только за суточный период, тогда как при дефиците/недостаточности витамина D этот феномен имел место и за суточный, и за дневной период СМАД, что подтверждает устойчивый характер данного характерного для АГ гемодинамического нарушения. Это обстоятельство может также свидетельствовать о кумулятивном отрицательном эффекте дефицита/недостаточности витамина D и фенотипа ДД на кровообращение, одним из проявлений которого является повышенная вариабельность АД.

Пациентки фенотипов Г и ДД исходно отличались также по суточному индексу АД – СИ (степень снижения АД ночью в %): для САД он составил 5,8 (1,7–9,9)% и 12,9 (6,4–15,2)% соответственно ($U=470,5$; $p=0,001$); для диастолического давления (ДАД) – 11,7 (5,8–15,0)% и 16,0 (9,2–20,2)% соответственно ($U=589,0$; $p=0,032$). Более выраженное снижение АД ночью у пациенток с фенотипом ДД подтвердилось и большей долей лиц с таким видом нарушения СИ, как overdipper (т. е. чрезмерное ночное снижение АД): 25,7% (9 чел.), тогда как у пациенток с фенотипом Г такой вид нарушений СИ имели лишь 8,9 % (5 чел.), $\chi^2=4,7$; $p=0,031$. Эти данные полностью согласуются с полученными нами ранее фактами о значимо большей частоте нарушения СИ типа overdipper, особенно по ДАД, у лиц ДД-фенотипа, в том числе и у нормотензивных молодых людей [25].

На фоне проводимого лечения в группе в целом произошло статистически значимое увеличение количества пациенток с нормальным СИ (dipper): от 45,6% исходно до 72,8% в конце наблюдения, $\chi^2=10,8$; $p=0,001$, причем без существенных различий в подгруппах по статусу витамина D и по фенотипам. Так, среди пациенток с фенотипом Г доля лиц с нормальной степенью снижения АД ночью составила в

конце наблюдения 71,4% (исходно – 48,2%), $\chi^2=6,3$; $p=0,012$; при фенотипе ДД – 74,2% (исходно – 37,1%), $\chi^2=9,8$; $p=0,002$.

К концу наблюдения сохранились существенные различия значений показателя СИ (в %) для САД между фенотипами Г и ДД: 10,4 (8,5–13,9)% и 13,8 (11,7–16,3)% соответственно ($U=384,5$; $p=0,022$), причем при Г-типе динамика СИ на фоне лечения отражает положительную тенденцию, поскольку исходно снижение АД ночью у этих пациенток было недостаточным (менее 10%), тогда как для фенотипа ДД принципиальных изменений этого параметра не произошло. Но как положительный результат лечения пациенток ДД-типа можно расценить снижение у них скорости утреннего подъема (СУП) САД от 16,8 (10,0–25,0) мм рт. ст./ч исходно до 9,7 (6,0–12,0) мм рт. ст./ч в конце периода наблюдения ($T=30,0$; $z=3,4$; $p<0,001$).

Сравнение основных показателей гипертензии при СМАД в подгруппах 1 и 2 на фоне лечения показало, что в обеих подгруппах улучшились средние показатели АД и «нагрузки давлением», но в конце наблюдения пациентки с дефицитом/недостаточностью витамина D имеют значимо лучшую их динамику при отсутствии исходных межгрупповых различий в этих показателях (табл. 3). Это указывает на дополнительный положительный эффект комплексной терапии с включением холекальциферола.

Таблица 3
Динамика некоторых показателей гипертензии за суточный период СМАД в подгруппах

Показатель СМАД	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Различия между подгруппами, критерии
САД исходно, мм рт. ст.	119 (114–128)	119,5 (113–127)	$p>0,05$
САД в конце, мм рт. ст.	117 (112–123)*	112,5 (106–120)*	$U=436,5$; $p=0,044$
ДАД исходно, мм рт. ст.	76 (73–81)	76 (72–81)	$p>0,05$
ДАД в конце, мм рт. ст.	73 (70–78)*	70 (67–73)*	$U=391,05$; $p=0,010$
ИВСАД исходно, %	23,3 (10,5–48,7)	19,8 (10,0–45,2)	$p>0,05$
ИВСАД в конце, %	24,1 (11,5–26,3)*	10,8 (3,2–19,3)*	$U=423,5$; $p=0,030$
ИВДАД исходно, %	40,0 (20,0–52,6)	32,8 (19,4–53,1)	$p>0,05$
ИВДАД в конце, %	20,9 (16,2–30,8)*	16,6 (7,7–25,0)*	$U=410,5$; $p=0,020$

Примечание: * $p<0,001$ между исходным значением показателя и в конце наблюдения в своей подгруппе по Т-критерию Вилкоксона.

Table 3
The dynamics of some hypertension indices in the subgroups for the 24-hour period of ABPM

Index of ABPM	Subgroup 1	Subgroup 2	The differences between subgroups, criteria
SBP initially, mm Hg	119 (114–128)	119.5 (113–127)	$p>0.05$
SBP at the end of observation, mm Hg	117 (112–123)*	112.5 (106–120)*	$U=436.5$; $p=0.044$
DBP initially, mm Hg	76 (73–81)	76 (72–81)	$p>0.05$
DBP at the end of observation, mmHg	73 (70–78)*	70 (67–73)*	$U=391.05$; $p=0.010$
Time index for SBP initially, %	23.3 (10.5–48.7)	19.8 (10.0–45.2)	$p>0.05$
Time index for SBP at the end of observation, %	24.1 (11.5–26.3)*	10.8 (3.2–19.3)*	$U=423.5$; $p=0.030$
Time index for DBP initially, %	40.0 (20.0–52.6)	32.8 (19.4–53.1)	$p>0.05$
Time index for DBP at the end of observation, %	20.9 (16.2–30.8)*	16.6 (7.7–25.0)*	$U=410.5$; $p=0.020$

Note: * $p<0.001$ between the values of the index initially and at the end of observation in the own subgroup, according to Wilcoxon T-test.

В группе в целом к концу наблюдения статистически значимо увеличилась доля лиц с оптимальным гармоническим классом гемодинамики – Н2: с 32,6% (30 чел.) исходно до 48,9% (45 чел.) в конце, $\chi^2=5,1$; $p=0,024$, но без существенных различий между подгруппами по статусу витамина D в плазме. Сохранился исходный гемодинамический класс у 55,6% (25 чел.) подгруппы 1 и 23,4% (11 чел.) подгруппы 2, $\chi^2=10,0$; $p=0,002$, в т. ч. патологические классы D2, D3 и Н3 у 24,4% (11 чел.) и 12,8% (6 чел.) соответственно, $p>0,05$. Дисфункциональный фенотип ДД изменился на гармонический у 22,2% (10 чел.) и 25,6% (12 чел.) подгрупп 1 и 2 соответственно, обратный переход от Г к ДД состоялся у 8,9% (5 чел.) и 19,1% (11 чел.) подгрупп 1 и 2 соответственно, $p>0,05$. Таким образом, фенотип является достаточно устойчивой гемодинамической характеристикой, но все-таки отражает влияние лечения, что, видимо, требует более продолжительного времени.

Установлено влияние статуса витамина D в организме на сосудистую жесткость по такому показателю СМАД, как AASI – расчетный индекс, характеризующий сосудистую жесткость (чем выше AASI, тем выше сосудистая жесткость) [22, 23]. В подгруппе с дефицитом/недостаточностью витамина D AASI был значимо выше, чем в подгруппе с нормальным статусом по витамину D: 0,5 (0,3–0,6) и 0,4 (0,3–0,5) соответственно, $U=779,0$; $p=0,030$. Эти различия были обусловлены главным образом за счет пациенток с фенотипом ДД и дефицитом/недостаточностью витамина D в организме, у которых исходный AASI был значимо выше, чем у пациенток данного фенотипа с нормальным уровнем витамина D в организме: 0,5 (0,4–0,6) и 0,4 (0,3–0,5) соответственно, $U=69,0$; $p=0,032$. У пациенток с фенотипом Г различия этого показателя в зависимости от обеспеченности организма витамином D были незначимы: 0,5 (0,3–0,6) и 0,4 (0,2–0,6), $p>0,05$. Сравнение AASI в гипертензивных классах дисфункционального диастолического и гармонического фенотипов – D3 и Н3, показало, что только в классе D3 (гипертензивный класс дисфункционального диастолического типа) есть значимые различия в сосудистой жесткости в зависимости от статуса витамина D ($U=8,0$; $z=-2,43$; $p=0,015$), тогда как в других классах эти различия были незначимы ($p>0,05$).

Исследование СРПВ не показало существенной разницы в исходных значениях этого показателя в подгруппах 1 и 2: 5,3 (4,2–6,9) м/с и 5,4 (4,0–7,0) м/с соответственно, так же как и между фенотипами Г и ДД: 5,6 (4,2–7,0) м/с и 4,8 (3,7–6,7) м/с соответственно ($p>0,05$). Но к концу наблюдения у пациенток, получавших дополнительно холекальциферол, СРПВ стала значимо меньшей, чем в подгруппе, получавшей только антигипертензивное лечение ($U=754,0$; $p<0,001$), табл. 4. Причем пациентки с фенотипом Г демонстрировали положительную динамику СРПВ не только на антигипертензивное лечение ($U=207,0$; $p=0,045$ между подгруппами этого фенотипа в конце наблюдения), но и на комплексную терапию с включением витамина D ($U=255,0$; $p=0,027$ между подгруппами этого фенотипа в конце наблюдения), тогда как лица с фенотипом ДД – только на комплексную терапию с холекальциферолом ($U=88,0$; $p=0,036$), табл. 4.

Полученные данные означают, что дефицит/недостаточность витамина D в организме у пациенток перименопаузального периода с АГ сопряжены с повышенной сосудистой жесткостью, и это особенно

Таблица 4

Изменения СРПВ на фоне лечения в подгруппах в зависимости от фенотипа и различия с исходными значениями (по Т-критерию Вилкоксона)

Фенотип	Подгруппа 1			Подгруппа 2		
	СРПВ, м/с			СРПВ, м/с		
	Исходно	В конце	Различия с исходным	Исходно	В конце	Различия с исходным
Г	5,6 (4,2–7,3)	4,1 (3,6–5,2)	T=52,5 p=0,001	5,5 (4,1–7,0)	3,8 (3,2–4,5)*	T=41,5 p<0,001
ДД	5,0 (3,8–6,2)	4,1 (3,2–5,1)	p>0,05	4,5 (3,7–7,8)	4,0 (3,3–4,6)	T=30,0 p=0,009
Все фенотипы	5,3 (4,2–6,9)	4,1 (3,4–5,2)	T=172,0 p<0,001	5,4 (4,0–7,0)	3,8 (3,2–4,4)*	T=125,0 p<0,001

Примечание: * статистически значимые различия (p<0,05) между подгруппами в конце периода наблюдения (по U-критерию Манна – Уитни), пояснения в тексте.

Table 4

Changes in PWV during treatment in the subgroups depending on the phenotype, and the differences between the initial values and at the end of observation (according to Wilcoxon T-test)

Phenotype	Subgroup 1			Subgroup 2		
	PWV, m/s			PWV, m/s		
	Initially	At the end	Differences with initial value	Initially	At the end	Differences with initial value
H	5.6 (4.2–7.3)	4.1 (3.6–5.2)	T=52.5 p=0.001	5.5 (4.1–7.0)	3.8 (3.2–4.5)*	T=41.5 p<0.001
DD	5.0 (3.8–6.2)	4.1 (3.2–5.1)	p>0.05	4.5 (3.7–7.8)	4.0 (3.3–4.6)	T=30.0 p=0.009
All phenotypes	5.3 (4.2–6.9)	4.1 (3.4–5.2)	T=172.0 p<0.001	5.4 (4.0–7.0)	3.8 (3.2–4.4)*	T=125.0 p<0.001

Note: * statistically significant differences (p<0.05) between subgroups at the end of the observation period (according to Mann – Whitney U-test), explanations – in the text.

выражено при гемодинамическом фенотипе ДД. Полученные данные согласуются с установленным нами ранее фактом связи фенотипа ДД с повышенной жесткостью сосудов [26], а также подтверждают правильность предлагаемой нами (исходя из физиологического смысла коэффициентов регрессии) трактовки фенотипа ДД как адаптационной формы организации продвижения крови с превалирующей ролью сердечной составляющей при пассивности «периферии», обусловленной сниженной эластичностью сосудов и/или физической детренированностью.

Таким образом, пациентки с фенотипом ДД, имеющие дефицит/недостаточность витамина D, особо нуждаются в коррекции антигипертензивного лечения путем дополнительного назначения холекальциферола.

Положительное влияние комплексного лечения на функциональное состояние сосудов, кроме СРПВ, подтверждается также повышением уровня нитратов/нитритов в сыворотке крови и улучшением показателей ЭЗВД к концу периода наблюдения (оба параметра исходно не различались в обеих подгруппах и при фенотипах Г и ДД). Так, уровень нитратов/нитритов в сыворотке в подгруппе 1 исходно составил 14,1 (11,2–21,4) мкмоль/л, а к концу периода наблюдения – 21,3 (18,8–26,2) мкмоль/л, T=2,0 p<0,001; в подгруппе 2 – 16,1 (11,0–23,3) мкмоль/л и 23,6 (19,4–29,7) мкмоль/л соответственно, T=2,0; p<0,001. Такую же

Таблица 5
Динамика улучшения эндотелийзависимой вазодилатации в подгруппах на фоне лечения и различия с исходными значениями (по Т-критерию Вилкоксона)

Фенотип	Подгруппа 1			Подгруппа 2		
	ЭЗВД, %			ЭЗВД, %		
	Исходно	В конце	Различия с исходным	Исходно	В конце	Различия с исходным
Г	–4 (–13–29)	16 (6–29)	T=98,0 p=0,001	11 (–3–30)	26 (15–34)	T=65,0 p=0,005
ДД	3 (–15–14)	19 (3–38)	T=23,0 p=0,020	3 (–17–43)	19 (14–43)	T=30,0 p=0,006
Вся подгруппа	3 (–15–24)	16 (6–34)	T=215,0 p<0,001	7 (–7–30)	24 (14–35)	T=155,0 p<0,001

Table 5
Dynamics of improvement of endothelium-dependent vasodilation in the subgroups during treatment, and the differences with initial values (according to the Wilcoxon T-test)

Phenotype	Subgroup 1			Subgroup 2		
	EDVD, %			EDVD, %		
	Initially	At the end	Differences with initial value	Initially	At the end	Differences with initial value
H	–4 (–13– 29)	16 (6–29)	T=98,0 p=0.001	11 (–3–30)	26 (15–34)	T=65.0 p=0.005
DD	3 (–15–14)	19 (3–38)	T=23.0 p=0.020	3 (–17–43)	19 (14–43)	T=30.0 p=0.006
Whole subgroup	3 (–15–24)	16 (6–34)	T=215.0 p<0.001	7 (–7–30)	24 (14–35)	T=155.0 p<0.001

положительную динамику продемонстрировали и оба фенотипа, причем без существенной разницы достигнутого уровня нитратов/нитритов между фенотипами. Динамика ЭЗВД на фоне лечения отражена в табл. 5.

Уровень АРП исходно в подгруппах 1 и 2 составил 0,8 (0,5–1,2) нг/мл/ч и 0,9 (0,8–1,6) нг/мл/ч соответственно (p>0,05), без значимых различий между фенотипами Г и ДД. Но после завершения наблюдения АРП плазмы у пациенток с исходным дефицитом/недостаточностью витамина D, получавших холекальциферол, стала достоверно ниже, чем в подгруппе с исходно нормальным статусом витамина D: 0,7 (0,4–0,9) нг/мл/ч и 0,8 (0,7–1,5) нг/мл/ч соответственно, U=369,0; p<0,001. В подгруппе 1 к концу периода наблюдения значимых изменений АРП не произошло (как в группе в целом, так и в каждом из фенотипов), тогда как в подгруппе 2 АРП существенно снизилась относительно исходного: до 0,7 (0,4–0,9) нг/мл/ч, T=236,0; p=0,004, причем главным образом за счет пациенток с фенотипом ДД. У них АРП составила исходно 0,9 (0,8–2,6) нг/мл/ч, после лечения – 0,7 (0,4–0,9) нг/мл/ч, (T=35,0; p=0,028), тогда как у пациенток с фенотипом Г ее динамика была незначима: 0,8 (0,6–1,0) нг/мл/ч и 0,7 (0,4–0,9) нг/мл/ч соответственно, p=0,098.

Таким образом, комплексная терапия с включением холекальциферола в суточной дозе 2000 МЕ в течение 3 мес. у пациенток с исходным дефицитом/недостаточностью витамина D благотворно сказывается не только на сосудистой жесткости, но и на АРП, причем наиболее выражено – у лиц с фенотипом ДД.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациенток группы в целом и в обеих подгруппах имели гармонический фенотип (Г) – 60,9%, но преобладали гипертензивные патологические классы Н3 и D3 (67,4%), а также дисфункциональные нормотензивные (D2 и S2), являющиеся при АГ «нормотензивными» достаточно условно.

На фоне лечения значимо ($p < 0,05$) увеличилась доля лиц с нормотензивным гармоническим классом Н2 – с 32,6% до 48,9%, без существенных различий от статуса витамина D в организме; снизились средние показатели АД и «нагрузки давлением», особенно у лиц с исходным дефицитом/недостаточностью витамина D, получавших дополнительно холекальциферол; увеличилось число пациенток с нормальным снижением АД ночью (dipper) – с 45,6% до 72,8%.

Выявлены значимые ($p < 0,05$) различия некоторых гемодинамических показателей у пациенток с фенотипами ДД и Г. Так, пациентки с фенотипом ДД имели более высокую вариабельность САД, особенно в подгруппе с исходным дефицитом/недостаточностью витамина D; более высокие значения суточного индекса АД и частоту его нарушений типа overdipper – 25,7% и 8,9% соответственно.

Дефицит/недостаточность витамина D сопряжены с более высокой сосудистой жесткостью, особенно при фенотипе ДД, что выявлено по показателю сосудистой жесткости AASI при СМАД и по динамике СРПВ к концу наблюдения. Причем лица с фенотипом ДД имели такую положительную динамику только на фоне коррекции статуса витамина D.

Положительное влияние комплексного лечения на функциональное состояние сосудов выразилось не только в показателях жесткости сосудов, но и в повышении уровня нитратов/нитритов в сыворотке крови, и в улучшении показателей ЭЗВД к концу периода наблюдения, независимо от статуса витамина D в организме и от фенотипа.

Комплексная терапия с коррекцией статуса витамина D привела к значимому снижению активности ренина плазмы, наиболее выраженного у пациенток с фенотипом ДД.

Таким образом, коррекция статуса витамина D у женщин перименопаузального периода с АГ на фоне антигипертензивной терапии приводит к значимому улучшению показателей АД, функционального состояния сосудов и к снижению активности ренина плазмы, особенно при фенотипе ДД.

Гемодинамический фенотип следует учитывать при назначении лечения. В частности, пациентки с фенотипом ДД особо нуждаются в коррекции статуса витамина D.

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования, обработка, написание текста, редактирование – Хурса Р.В.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование – Кежун Л.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Vikhlyayeva E. (2008) *Postmenopausal therapy: effect on menopausal symptoms, course of chronic diseases, and quality of life*. Moscow: MEDpress-inform, 447 p.
2. Nedogoda S. (2007) Features of the pathogenesis and treatment of arterial hypertension in women. *Problems of women health*, vol. 2, no 1, pp. 47–57.
3. Kezhun L. (2013) The role of the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D in the development of arterial hypertension in women in the perimenopausal period. *Zhurn. Grodno State Medical University*, no 1 (41), pp. 14–17.
4. Kezhun L. (2014) Plasma renin activity, endothelial function and vitamin D status in women with arterial hypertension in the premenopausal and early postmenopausal periods. *Zhurn. Grodno State Medical University*, no 4 (48), pp. 37–42.
5. Carbone F. (2014) Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension. *World J. Cardiol.*, vol. 6, no 5, pp. 260–276.
6. Li C.Y. (2002) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.*, no 110 (2), pp. 229–238.
7. Scragg R.C. (2007) Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Hypertens.*, vol. 20, no 7, pp. 713–719.
8. Pilz S. (2011) Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin. Endocrinol.*, no 75, pp. 575–584.
9. Anderson J.L. (2010) Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am. J. Cardiol.*, vol. 106, pp. 963–968.
10. Pérez-López F.R. (2009) Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Maturitas*, vol. 62, no 3, pp. 248–262.
11. Rudenko E. (2012) The problem of vitamin D deficiency in the Belarusian population. *Medicine*, no 2, pp. 4–12.
12. Napiorkowska L. (2009) Prevalence of low serum vitamin D concentration in an urban population of elderly woman of Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, no 119, pp. 699–703.
13. Yakubova L. (2018) *Provision of the organism with vitamin D and cardiovascular diseases*. Grodno: GrSMU, 256 p. (in Russian)
14. Savitskiy N. (1974) *Biophysical principles of blood circulation and clinical methods of studying hemodynamics*. Leningrad: Medicine, ed. 3rd, rev. and add., 311 p.
15. Arinchin N. (1991) *Types of self-regulation of circulation and extracardiac mechanisms of hemodynamics*. Abstracts of workshops, Minsk, 9–10 Oct. 1984 et 4–6 Febr. 1991, Minsk: Science et technic, 76 p.
16. Khursa R. (2013) (2014) Pulse blood pressure: the role in hemodynamics and application possibilities in functional diagnostics. *Med. news.*, no 4, pp. 13–19. *Arterial hypertension*, no 5(37), pp. 21–28.
17. Khursa R. (2015) 24-hour blood pressure monitoring using data mining: new diagnostic possibilities. *Arterial hypertension*, no 2 (40), pp. 34–42.
18. Pludowski P. (2013) Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endocrinol Pol.*, no 64, pp. 319–327.
19. Mosage H. (1995) Nitrite and nitrate determination in plasma: a critical evaluation. *Clin. Chem.*, vol. 41, pp. 892–896.
20. Polonetskiy L.Z. (2005) *A method for evaluating the vasomotor function of the brachial artery endothelium using the rheovasographic method: instructions for use No. 137–1204: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 07/14/2005. Modern methods of diagnosis, treatment and prevention of diseases: Comp. instructive-method. doc.* [Electronic resource], vol. 3, no 6. Available at: <http://www.med.by/methods/pdf/137-1204.pdf>.
21. Polonetskiy L. (2005) *A method for evaluating the parameters of a pulse wave velocity by the rheovasographic method: instructions for use No. 134–1005: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 04/28/2005. Development agency RSPC "Cardiology"*. Minsk, 82 p.
22. Li Y. (2006) Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*, vol. 47, pp. 359–364.
23. Schillaci G. (2007) Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. *Hypertension*, vol. 49, pp. 986–991.
24. Khursa R., Mesnikova I., Eremina N., Voitikova M.; development institutions: BSMU, Institute of Physics named after B.I. Stepanov of the NAS of Belarus (2018) Method for the determination of hemodynamic phenotype: instructions for use approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 12/14/2018, register No. 171-1218 [Electronic resource]. Minsk, 13 p. Available at: <https://www.bsmbu.by/page/8/4184/> Minsk, BSMU, 2019, 13 p.
25. Khursa R. (2018) Hemodynamic phenotype and nocturnal decrease in blood pressure: is there a relation? Materials of the III international scientific-practical conference "Experimental and clinical aspects of microcirculation and endothelial function", dedicated to the memory of the MD Ph.D, professor O. Molotkov. Smolensk, December 20–21, 2018. *Smolensk Medical Almanach*, no 4, pp. 248–250.
26. Khurs R. (2019) *Pathological hemodynamic phenotypes in practically healthy young people: features of indices of 24-hour arterial blood pressure monitoring*. Advances in medicine and medical sciences: peer-reviewed annual collection of scientific papers of Belarusian State Medical University, Issue 9, Minsk, pp. 137–147.

Поступила/Received: 20.01.2020

Контакты/Contacts: rvkhursa@tut.by, kezhun.liudmila@yandex.by