

---

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ**

---

УДК 616.12-008.46-036.12:612.172:577.161.2

**ОПТИМИЗАЦИЯ УРОВНЯ ВИТАМИНА D С ОЦЕНКОЙ ВЛИЯНИЯ  
НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА  
У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ  
С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА***А. С. Морголь, Л. В. Якубова***Учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет»,  
г. Гродно, Республика Беларусь**

**Цель:** оценить эффективность приёма витамин D-содержащих препаратов различных дозовых режимов с оценкой уровня 25-гидрокси-холекальциферола (25(OH)D) и показателей эхокардиографии у лиц с ХСН-сФВ.

**Материалы и методы.** 82 пациента с ХСН-сФВ и D-гиповитаминозом распределены на четыре группы: в I (n = 26) — принимали холекальциферол 2000 МЕ/сутки, во II (n = 16) — 1000 МЕ/сутки, в III (n = 23) — витамин D-содержащую добавку к пище (400 МЕ/сутки), в группе сравнения (n = 17) использовалась только комплексная патогенетическая терапия ХСН.

**Результаты.** В группе I уровень 25(OH)D достиг оптимума у 84,6 % лиц, в группе II — у 56,2 % (p = 0,04), в группе III — у 69,6 %, в группе сравнения — у 29,4 % (p = 0,0006). Уровень 25(OH)D отрицательно ассоциирован с диаметром грудного отдела аорты и конечно-диастолическим объемом левого желудочка (КДО ЛЖ).

**Заключение.** Оптимизация 25(OH)D положительно влияет на диаметр грудного отдела аорты, передне-задний размер левого предсердия и КДО ЛЖ.

**Ключевые слова:** Витамин D, хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография, миокард.

**OPTIMIZATION OF VITAMIN D LEVEL WITH AN ASSESSMENT OF THE EFFECT  
ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS  
WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION***A. S. Morgol, L. V. Yakubova***Grodno State Medical University»,  
Grodno, Republic of Belarus**

**Objective:** to evaluate the effectiveness of intake of vitamin D-containing drugs at different dose modes with an assessment of 25-hydroxy-cholecalciferol (25(OH)D) level and echocardiography parameters in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHF-PEF).

**Material and methods.** 82 patients with CHF-PEF and D-hypovitaminosis were divided into 4 groups: group I (n = 26) — received Cholecalciferol 2000 IU/day, group II (n = 16) — 1000 IU/day, group III (n = 23) — a vitamin D-containing food additive, the comparison group (n = 17) — underwent only complex pathogenetic CHF therapy.

**Results.** The 25(OH)D level in group I reached the optimal level in 84.6 % persons, in group II — in 56.2 % (p = 0.04), in group III — in 69.6 %, in the comparison group in 29.4 % (p = 0.0006). The level of 25(OH)D was negatively associated with the thoracic aorta diameter and end-diastolic volume of the left ventricle (EDV-LV).

**Conclusion.** Optimization of 25(OH)D has a positive effect on the thoracic aorta diameter, anterior-posterior size of the left atrium and EDV-LV.

**Key words:** vitamin D, chronic heart failure, echocardiography, myocardium.

**Введение**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из актуальных проблем современной кардиологии по причине высокой распространенности, частых повторных госпитализаций, высокого уровня инвалидности и смертности. По результатам эпидемиологиче-

ского исследования, проведенного в г. Минск в 2012 году, распространенность ХСН составила 13,2 случая на 100 человек [1]. При этом известно, что удельный вес пациентов, страдающих ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) (ФВ > 45–50 %), достигает половины от общей численности пациентов с ХСН.

Как правило, это лица пожилого возраста. У данной группы пациентов основной причиной ХСН является нарушение диастолической желудочковой функции [2].

В свою очередь, во многих исследованиях [3, 4, 5], в том числе проведенных в Республике Беларусь (РБ) [6, 7] была показана высокая частота встречаемости дефицита/недостаточности витамина D — от 70 до 96,8 %.

В настоящее время доказано, что дефицит витамина D служит дополнительным фактором, вносящим вклад в развитие патологии сосудов и сердца. Рецепторы к витамину D (VDR) расположены более чем в 40 тканях-мишенях, в том числе и на кардиомиоцитах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов [8]. По мнению ряда исследователей, взаимодействие витамина D с сердечно-сосудистой системой включает его влияние на сократительную функцию миокарда и регуляцию артериального давления (АД). Согласно имеющимся экспериментальным данным, устранение дефицита витамина D уменьшает гипертрофию миокарда и снижает АД [9, 10].

В настоящее время имеется крайне ограниченное количество данных об эффективности восполнения дефицита/недостаточности витамина D в организме и его влиянии на морфофункциональное состояние миокарда у пациентов с ХСН-сФВ.

#### **Цель работы**

Оценить эффективность приема витамин D-содержащих препаратов различных дозовых режимов с оценкой уровня 25-гидрокси-холекальциферола (25(ОН)D) и показателей эхокардиографии у лиц с ХСН-сФВ.

#### **Материалы и методы**

Проведено проспективное, когортное, одноцентровое исследование 82 лиц с ХСН-сФВ функционального класса (ФК) I–II (49 женщин и 33 мужчины, средний возраст  $62,8 \pm 8,8$  года), которая развилась на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии (АГ). Все обследованные были с дефицитом/недостаточностью витамина D. Критериями исключения были: прием глюкокортикоидов, симптоматическая АГ, гемодинамически значимые нарушения ритма сердца (пароксизмальная желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий и др.), митральная регургитация II степени и выше, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких, саркоидоз, сахарный диабет, нарушения функции печени, почек, анемии, онкологические заболевания, воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата с НФС II–III степени.

Диагноз ХСН-сФВ выставляли согласно Национальным рекомендациям по ХСН (2010 г.)

[11], клиническим протоколам диагностики и лечения сердечной недостаточности [12] и рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению и диагностике ХСН (2012 г.) [13]. Для подтверждения ФК ХСН всем пациентам проводился тест 6-минутной ходьбы.

На момент включения в исследование и на протяжении всего периода наблюдения (3 месяца) всем пациентам была назначена комплексная патогенетическая терапия ХСН согласно клиническим протоколам диагностики и лечения сердечной недостаточности в Республике Беларусь [12].

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли содержание в плазме крови общего витамина D (25(ОН)D total). Содержание 25(ОН)D в плазме крови  $> 30$  нг/мл расценивалось как оптимальное, 20–29 нг/мл — как недостаточность, менее 20 нг/мл — как дефицит, менее 10 нг/мл — как выраженный дефицит [3, 14]. Забор крови проводился утром, натощак, в период с октября по декабрь.

Всем пациентам проводилось стандартное физикальное обследование с определением антропометрических параметров, измерение офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, эхокардиография (Эхо-КГ) на аппарате GELogic P5 Premium (Корея) фазированным секторным датчиком с частотой 2–4 МГц в режимах М-, В-, РW, СW и цветного доплеровского картирования. Определялись следующие параметры: диаметр аорты на уровне аортального клапана (АК), восходящего отдела аорты, дуги аорты, нисходящего отдела аорты, передне-задний размер левого предсердия (ЛП), конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объем левого желудочка (ЛЖ), ударный объем (УО) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, размеры межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (МЖП (с) и МЖП (д)), толщина передней стенки ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу, масса миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ. Для определения модели замедленного расслабления диастолической дисфункции сердца использовались следующие ультразвуковые диагностические нормативы: уменьшение пиковой скорости волны E трансмитрального потока ( $E < 0,53$  м/с), увеличение пиковой скорости волны A трансмитрального потока ( $A > 0,70$  м/с), уменьшение отношения E/A ( $E/A < 1$ ), увеличение времени замедления раннего трансмитрального потока ( $DT > 220$  мс), снижение пиковой скорости наполнения ( $270 < \text{мл/с}$ ), увеличение длительности фазы изоволюметрического расслабления ( $VIR > 100$  м/с) [11]. Интервал между исходным и повторным проведением ЭхоКГ составил в среднем  $7,3 \pm 4,2$  месяца.

Для оценки эффективности восполнения дефицита/недостаточности витамина D при различных дозовых режимах холекальциферола пациенты были распределены на четыре группы. В группе I (n = 26) пациентам в дополнение к комплексной патогенетической терапии ХСН был рекомендован прием холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки ежедневно, в группе II (n = 16) — в дозе 1000 МЕ/сутки ежедневно; в группе III (n = 23) — витамин D-содержащая добавка к пище (10 мкг витамина D3 в сутки, что соответствует 400 МЕ холекальциферола) с рядом других витаминов в составе, которые задействованы в превращении витамина D в организме. Группу сравнения составили 17 пациентов, принимавших комплексную патогенетическую терапию ХСН без дополнительного получения холекальциферола. Всем пациентам были даны рекомендации по увеличению времени пребывания на улице в дневное время и употреблению продуктов питания, богатых витамином D.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы «Statistica», 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [LQ–UQ]. Для оценки связи между переменными использовали корреляционный анализ Спирмана (R). Сравнение двух зависимых групп изучаемых переменных проводили с помощью Wilcoxon test. При количестве групп больше двух и для попарного сравнения достоверности отличий между группами использовался Дункан тест. Рассчитывался показатель «динамика» ( $\Delta$ ) — как разность значений после и до назначенной

терапии. Нулевая гипотеза отвергалась на уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Для исследования влияния нескольких факторов на величину изучаемого показателя применялся прямой пошаговый регрессионный анализ (Forwardstepwise).

#### Результаты и обсуждение

Общая характеристика групп обследованных пациентов представлена в таблице 1, по представленным в ней данным видно, что группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим параметрам, тесту шестиминутной ходьбы и применяемой терапии. Уровень 25(OH)D в плазме крови в группе I был ниже ( $p = 0,0002$ ), а значение САД выше ( $p = 0,03$ ) чем в группе III, а значение ДАД выше, чем в группе II ( $p = 0,01$ ).

Исходно дефицит и недостаточность витамина D встречались у 84,6 и 15,4 % в группе I, 62,5 и 37,5 % в группе II, 43,5 и 56,5 % в группе III и 70,6 и 29,4 % в группе сравнения. В группе I дефицит витамина D встречался чаще ( $p = 0,04$ ), а недостаточность реже ( $p = 0,03$ ), чем в группе III.

В группе I через 3 месяца лечения показатель 25(OH)D достиг оптимального уровня у 84,6 % лиц, что было больше, чем в группе II — 56,2 % ( $p = 0,04$ ) и группе сравнения — 29,4 % ( $p = 0,0006$ ). В группе III уровень 25(OH)D достиг оптимального уровня у 69,6 % лиц, что было больше, чем в группе сравнения ( $p = 0,01$ ). Динамика 25(OH)D была наибольшей в группе I, составила 25,2 (21,9; 32,6) нг/мл, была больше, чем в группе II — 16,6 (2,9; 26,4) нг/мл ( $p = 0,02$ ), группе III — 17,9 (2,8; 28,1) нг/мл ( $p = 0,02$ ) и группе сравнения — 9,5 (5,8; 14,2) нг/мл ( $p = 0,00003$ ).

Таблица 1 — Общая характеристика групп обследованных пациентов

Показатели	Группа I	Группа II	Группа III	Группа сравнения
25(OH)D, нг/мл	12,5 (8,5; 16,6) <sup>3</sup>	15,9 (12,3; 23,9)	21,4 (17,6; 25,8)	14,4 (8,6; 21,9)
Возраст, лет	61,5 (54; 70)	64 (59,5; 65,5)	63 (61; 67)	61 (54; 70)
Рост, см	166,5 (163; 172)	164 (158; 170)	167 (160; 176)	176 (159; 180)
Вес, кг	78 (71; 86)	79 (65; 97)	78 (72; 84)	85 (74; 90)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,8 (25,6; 32,9)	30,8 (25,6; 32,9)	28 (25,8; 29,7)	28,1 (5,9; 30,1)
САД, мм рт. ст.	150 (130; 150) <sup>3</sup>	135 (125; 145)	130 (120; 140)	130 (130; 160)
ДАД, мм рт. ст.	90 (80; 100) <sup>2</sup>	80 (75; 87)	90 (80; 90) <sup>2</sup>	90 (80; 100)
Тест шестиминутной ходьбы, м	427,8 ± 48,5	418,1 ± 38,3	420,5 ± 25,9	430,4 ± 52,2
иАПФ/АРА, %	88	81	84	77
БАБ, %	59	64	61	75
Диуретики, %	12	7	9	13

<sup>2</sup> — при  $p < 0,05$  при сравнении с группой II; <sup>3</sup> — при  $p < 0,05$  при сравнении с группой III

Таблица 2 — Морфометрические и гемодинамические показатели Эхо-КГ в исследуемых группах

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	Группа сравнения	
Аорта на уровне АК, мм	Исходно	35 (31; 37,5) <sup>2,3</sup>	29 (28,5; 31,5)	30,5 (29; 33)	30 (29; 36)
	Повтор	31 (28,5; 37)*	30 (28,5; 30,5)	30 (29; 32)	30 (28; 36)
Восходящий отдел аорты, мм	Исходно	34 (31; 35)	30 (29; 33)	31 (30; 33)	31 (30; 36,5)
	Повтор	32 (30; 34)	31 (29,5; 32)	30 (30; 33)	31,4 (30; 34)

Окончание таблицы 2

Показатель		Группа I	Группа II	Группа III	Группа сравнения
Дуга, мм	Исходно	26 (26; 26) <sup>2</sup>	24 (24; 25)	24 (24; 26)	28 (27; 30)
	Повтор	26 (25; 26)	24 (24; 26)	24 (24; 26)	28 (24; 30)
Нисходящий отдел аорты, мм	Исходно	24 (24; 24) <sup>2,3</sup>	23 (23; 24)	23 (23; 24)	22,5 (20; 25)
	Повтор	23,5 (23; 24)*	24 (23; 24)	23 (23; 24)	23 (23; 25)
Передне-задний размер ЛП, мм	Исходно	39 (36; 41) <sup>2</sup>	35,5 (33; 37,5)	37 (32; 40)	37 (34; 43)
	Повтор	38,5 (34,5; 40)*	35,5 (33; 36,5)	34,5 (31; 37)	36 (34; 42)
КДР ЛЖ, мм	Исходно	52 (48; 55,5)	50 (48; 52)	50 (48; 52)	50,5 (47,75; 52,5)
	Повтор	51,5 (48; 55)	51 (47,5; 52)	50 (47; 52)	51 (49; 59)
КСР ЛЖ, мм	Исходно	34 (31,5; 38)	34 (32,5; 35)	32 (31; 34)	33 (30; 34,5)
	Повтор	34 (31,5; 37,5)	34 (31,5; 35)	33 (31; 36)	34 (30; 37)
КДО ЛЖ, мл	Исходно	123 (110; 157) <sup>3</sup>	107 (101; 126,5)	106 (102; 129)	118 (102; 131)
	Повтор	114,5 (99; 145)*	106 (96; 126,5)	106,5 (101; 126)	120 (106; 136)
КСО ЛЖ, мл	Исходно	41 (38; 62)	43 (35,5; 49,5)	40 (37; 53)	41 (32; 76)
	Повтор	40,1 (34,5; 61)	42,5 (33; 49)	40 (35; 50)	40 (32; 76)
УО ЛЖ, мл	Исходно	75,5 (70; 97,5) <sup>2,3</sup>	68,5 (63,5; 78,5)	68 (65; 72)	73 (61; 81)
	Повтор	69 (64,5; 90)*	67,5 (63,5; 77,5)	69 (66; 76)	74 (66; 90)
ФВ ЛЖ, %	Исходно	63 (60,3; 68)	62 (60; 63,5)	63 (62; 64)	63 (61; 65)
	Повтор	63 (61; 64,5)	62 (60,5; 64,5)	63,5 (61; 65)	63 (61; 66)
МЖП (д), мм	Исходно	12 (12; 14)	12 (11; 12,5)	12 (12; 13)	12 (11; 13)
	Повтор	12 (12; 13)	12 (11; 13)	12 (12; 13)	11 (11; 13)
МЖП (с), мм	Исходно	17 (14; 18)	16 (14; 16)	16 (16; 16)	15,5 (15; 17)
	Повтор	16 (15; 17)	16 (14,5; 16,5)	16 (15; 16)	16 (15; 18)
ЗСЛЖ (д), мм	Исходно	12 (12; 13)	12 (10,5; 12,5)	11,5 (11; 13)	11 (11; 12)
	Повтор	12 (12; 13)	12 (11; 12,5)	12 (11; 12)	11 (11; 13)
ЗСЛЖ (с), мм	Исходно	17 (16; 18)	16 (15; 17)	16 (15; 17)	16 (15; 19)
	Повтор	16 (16; 17)	16 (15; 16,5)	16 (15; 17)	16 (15; 19)
ММ ЛЖ, г	Исходно	266,5 (243,5; 275)	238 (169; 274)	245,5 (219; 279)	215 (188; 230)
	Повтор	247 (231; 269)	230 (169; 263)	261 (238; 272)	224 (190; 276)
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	Исходно	143 (125; 152)	122 (106; 143)	135 (112; 147)	114 (112; 119)
	Повтор	132 (115; 152)	122 (104; 140)	139 (120; 147)	116 (113; 124)
Диаметр выходного тракта ЛЖ, мм	Исходно	20 (20; 21,5)	21 (20; 21)	21 (20; 21)	20 (19; 21)
	Повтор	21 (20; 21)	20 (20; 21)	21 (20; 21)	21 (19,5; 21)
Скорость кровотока в ЛЖ, м/сек	Исходно	1 (1; 1,2)	1 (1; 1,2)	1 (1; 1,2)	1 (0,93; 1)
	Повтор	1 (1; 1)	1 (1; 1,2)	1 (1; 1,2)	1 (1; 1)
Систолический градиент	Исходно	4 (4; 5,6)	4 (4; 6)	4 (4; 6)	3,8 (2,9; 4,5)
	Повтор	4 (4; 4)	4 (4; 6)	4 (4; 6)	4 (4; 4)
ПП поперечный размер, мм	Исходно	33,5 (31; 39)	29,5 (28,5; 31,5)	31 (30; 34)	35,5 (32,5; 45)
	Повтор	32 (28; 37)	30 (28; 32,5)	31 (28; 33)	32 (31; 37)
ПП верх/низ, мм	Исходно	43 (42; 47)	37 (35; 41)	42 (40; 44)	43 (39,5; 46)
	Повтор	42 (38; 45)	37 (35,5; 43)	42 (37; 42)	42 (41; 43)
ПЖ, мм	Исходно	24 (20; 24)	23 (22; 24)	24 (23; 25,5)	23 (20; 24)
	Повтор	23,5 (22,5; 24)	23,5 (22; 24)	23 (23; 24)	23 (21; 24)
Толщина передней стенки ПЖ, мм	Исходно	3,25 (3; 4)	3 (2,75; 3,1)	3 (3; 3)	3,5 (3; 4)
	Повтор	3 (3; 4)	3 (3; 3)	3 (3; 3,4)	3 (3; 4)

\* — При  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением; <sup>2</sup> — при  $p < 0,05$  при сравнении с группой 2; <sup>3</sup> — при  $p < 0,05$  при сравнении с группой 3.

Как видно из данных таблицы 2, в группе I исходно диаметр аорты на уровне АК, нисходящий отдел аорты и УО ЛЖ были больше, чем в группе II ( $p = 0,002; 0,03; 0,04$  соответственно) и III ( $p = 0,02; 0,04; 0,009$  соответственно), диаметр дуги аорты и передне-задний размер ЛП больше, чем в группе II ( $p = 0,02$  и  $0,03$  соответственно), а КДО ЛЖ больше, чем в группе III ( $p = 0,04$ ). При повторном

обследовании отличий в данных показателях между группами выявлено не было. При этом в группе I отмечалось уменьшение следующих показателей ЭхоКГ по сравнению с исходными: диаметр аорты на уровне АК ( $p = 0,008$ ), нисходящий отдел аорты ( $p = 0,04$ ), передне-задний размер ЛП ( $p = 0,04$ ), КДО ( $p = 0,003$ ) и УО ЛЖ ( $p = 0,01$ ). В группе I динамика показателей КДО (-4 (-13; 0) мл) и УО ЛЖ (-3 (-8,5;

0,5) мл) достоверно отличалась от динамики этих показателей в группе III (1 (-3; 2), 1 (-2; 4) мл,  $p = 0,04$  и  $0,03$  соответственно) и группе сравнения (2 (-1; 4), 1 (-2; 2) мл,  $p = 0,002$  и  $0,03$  соответственно), а динамика показателя диаметра аорты на уровне АК (-1 (-2; 0) мм) от

динамики данного показателя в группе сравнения (0 (0; 1) мм,  $p = 0,02$ ). При этом у тех пациентов группы I, у которых отмечалось уменьшение диаметра аорты на уровне аортального клапана более 1 мм ( $n = 16$ ), также наблюдалось значимое снижение значения САД ( $p = 0,005$ ).

Таблица 3 — Показатели диастолической функции сердца в исследуемых группах

Показатели		Группа I	Группа II	Группа III	Группа сравнения
Пиковая скорость волны E, м/с	Исходно	0,59 (0,57; 0,60)	0,54 (0,50; 0,66)	0,58 (0,56; 0,60)	0,61 (0,55; 0,68)
	Повтор	0,58 (0,58; 0,60)	0,57 (0,49; 0,66)	0,58 (0,57; 0,60)	0,62 (0,54; 0,68)
Пиковая скорость волны A, м/с	Исходно	0,80 (0,78; 0,82)	0,80 (0,72; 0,84)	0,81 (0,75; 0,90)	0,83 (0,78; 0,89)
	Повтор	0,80 (0,78; 0,82)	0,81 (0,75; 0,87)	0,80 (0,72; 0,90)	0,80 (0,78; 0,92)
Отношение E/A	Исходно	0,72 (0,62; 0,76)	0,71 (0,67; 0,82)	0,72 (0,67; 0,78)	0,73 (0,70; 0,79)
	Повтор	0,71 (0,67; 0,75)	0,69 (0,63; 0,77)	0,73 (0,64; 0,80)	0,75 (0,69; 0,85)
DT, мс	Исходно	226,0 (224,0; 231,0)	229,0 (226,0; 234,0)	230,0 (227,0; 233,0)	223,0 (220,0; 231,0)
	Повтор	226,0 (223,0; 230,0)	228,0 (226,0; 230,5)	228,0 (227,0; 233,0)	224,0 (221,0; 230,0)
Пиковая скорость наполнения, мл/с	Исходно	251,4 (240,0; 272,6)	244,6 (220,8; 277,2)	257,6 (243,8; 282,0)	264,6 (239,2; 308,0)
	Повтор	251,4 (249,4; 272,6)	253,7 (220,8; 279,3)	266,8 (250,0; 282,0)	268,8 (226,8; 319,6)
ВИР, мс	Исходно	108,5 (103,5; 111,5)	108,5 (105,0; 114,0)	109,0 (108,0; 114,0)	110,5 (107,0; 115,0)
	Повтор	109,0 (106,5; 116,5)	109,0 (105,5; 114,5)	109,0 (107,0; 114,0)	107,0 (102,0; 110,0)

Как видно из данных таблицы 3, группы пациентов с ХСН-сФВ были сопоставимы по показателям диастолической функции сердца. Пиковая скорость волны E была меньше 0,53 мс у 42,3 % пациентов в группе I, 31,3 % — в группе II, 39,1 % — в группе III и 35,3 % — в группе сравнения, пиковая скорость наполнения была меньше 270 мл/с у 69,2 % пациентов в группе I, 62,5 % — в группе II, 60,9 % — в

группе III и 69,6 % — в группе сравнения. Пиковая скорость волны A была больше 0,7 мс, отношение E/A — меньше 1, DT — больше 220 мс, ВИР — больше 100 мс у всех обследованных пациентов с ХСН-сФВ. Таким образом, показатели диастолической функции у пациентов с ХСН-сФВ свидетельствуют о наличии у них модели замедленного расслабления (нарушенной релаксации) диастолической дисфункции ЛЖ [11].

Таблица 4 — Корреляционные связи у обследованных лиц с ХСН исходно

Показатели	R	p
25(ОН)D & САД	-0,3	0,009
КДР ЛЖ & 25(ОН)D	-0,24	0,04
КДО ЛЖ & 25(ОН)D	-0,28	0,02
КДО ЛЖ & САД	0,36	0,002
УО ЛЖ & 25(ОН)D	-0,31	0,009
УО ЛЖ & САД	0,26	0,03
Аорта на уровне АК & 25(ОН)D	-0,25	0,04
Аорта на уровне АК & САД	0,5	0,000003
Восходящий отдел аорты & САД	0,4	0,004
Дуга аорты & 25(ОН)D	-0,34	0,02
Передне-задний размер ЛП & САД	0,4	0,001

Как видно из данных таблицы 3, группы пациентов с ХСН-сФВ были сопоставимы по показателям диастолической функции сердца. Пиковая скорость волны E была меньше 0,53 мс у 42,3 % пациентов в группе I, 31,3 % — в группе II, 39,1 % — в группе III и 35,3 % — в группе сравнения, пиковая скорость наполнения была меньше 270 мл/с у 69,2 % пациентов в группе I, 62,5 % — в группе II, 60,9 % — в группе III и 69,6 % — в группе сравнения. Пиковая скорость волны A была больше 0,7 мс,

отношение E/A — меньше 1, DT — больше 220 мс, ВИР — больше 100 мс у всех обследованных пациентов с ХСН-сФВ. Таким образом, показатели диастолической функции у пациентов с ХСН-сФВ свидетельствуют о наличии у них модели замедленного расслабления (нарушенной релаксации) диастолической дисфункции ЛЖ [11].

Как видно из представленных в таблице 4 данных, у лиц с ХСН уровень 25(ОН)D исходно отрицательно ассоциирован с САД. Уровень 25(ОН)D и значение САД достоверно свя-

заны с такими показателями ЭхоКГ, как размер аорты на уровне АК, передне-задний размер ЛП, КДО и УО ЛЖ.

Через 3 месяца лечения у пациентов с ХСН отмечалась отрицательная корреляционная взаимосвязь динамики повышения уровня 25(ОН)D с динамикой уменьшения показателя КДО ЛЖ ( $R = -0,3$ ;  $p = 0,02$ ), 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 САД с динамикой КДО ЛЖ ( $R = 0,3$ ;  $p = 0,03$ ), восходящего отдела аорты ( $R = 0,36$ ;  $p = 0,03$ ) и передне-заднего размера ЛП ( $R = 0,3$ ;  $p = 0,04$ ). Также показатель САД положительно коррелировал с показателем КДО ЛЖ ( $R = 0,29$ ;  $p = 0,03$ ).

Методом прямого пошагового регрессионного анализа было построено регрессионное уравнение с оценкой показателя динамики КДО ЛЖ. Модель описывает 48 % общей дисперсии переменной КДО ЛЖ, высоко достоверна ( $R^2 = 0,48$ ;  $F(4,17) = 3,9$ ;  $p = 0,02$ ) и указывает, что динамика повышения уровня 25(ОН)D влияет на динамику снижения КДО ЛЖ ( $b = -1,06$ ,  $p = 0,03$ ).

В литературных источниках описано кардиопротекторное действие витамина D посредством участия в регуляции АД и снижения гипертрофии миокарда [15]. Данными экспериментальных исследований показано, что активация VDR в кардиомиоцитах оказывает положительное влияние на функциональную и сократительную способность миокарда [16], а также замедляет процессы старения кардиомиоцитов, регулирует их пролиферацию и ингибирует гипертрофию [17].

Связь между высоким АД и низким уровнем витамина D была отмечена в ряде исследований [18, 19, 20, 21]. В нашем исследовании также была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем 25(ОН)D и САД. Известно, что АГ является фактором риска увеличения размеров аорты, которое, в свою очередь, может служить маркером субклинической диастолической дисфункции ЛЖ [22]. Выявленная нами корреляционная взаимосвязь уровня САД с размерами грудного отдела аорты и с уровнем 25(ОН)D свидетельствует о том, что повышение АД на фоне сниженного уровня витамина D может вносить дополнительный вклад в формирование расширения аорты. Кроме того, нами была выявлена ассоциация динамики снижения САД с уменьшением диаметра аорты на уровне АК. В ряде исследований снижение АД на фоне гипотензивной терапии у пациентов с синдромом Марфана приводило к уменьшению диаметра грудного отдела аорты и препятствовало прогрессированию расширения аневризмы аорты [23], а в одном из экспериментальных исследо-

ваний снижение АД на фоне индуцированного гиповолемического шока приводило к уменьшению диаметра грудного отдела аорты на 38 % [24].

Кроме того, в нашем исследовании были выявлены корреляционные взаимосвязи между исходным уровнем САД и передне-задним размером ЛП, показателями КДО и УО ЛЖ, а также ассоциация динамики САД с уменьшением передне-заднего размера ЛП и показателей КДО и УО ЛЖ. Размер аорты на уровне АК и грудного отдела аорты у пациентов группы I уменьшился при повторном обследовании, а динамика уровня 25(ОН)D во всей группе обследованных пациентов с ХСН была ассоциирована с динамикой изменения размеров грудного отдела аорты. Это позволяет предполагать, что одним из основных медиаторов, через которые витамин D воздействует на сердечно-сосудистую систему, является регуляция АД.

В нашем исследовании отмечалось уменьшение передне-заднего размера ЛП у пациентов группы I. В исследовании PRIMO у 196 пациентов с хронической болезнью почек отмечалось уменьшение размера ЛП на фоне приема активированного аналога витамина D в течение 24 и 48 недель [25].

Установленная в нашем исследовании отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня 25(ОН)D с КДО, КДР и УО ЛЖ свидетельствует о том, что при более низком уровне 25(ОН)D в крови показатели данных параметров повышаются. Ранее нами было показано, что у лиц с выраженным дефицитом витамина D были повышены параметры КДО, КСО и УО, а также имелась отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня 25(ОН)D в плазме крови с показателями КДО и УО ЛЖ [26]. Результаты исследования PIVUS также показали, что на фоне более высоких концентраций циркулирующего витамина D параметры КДО, УО и ФВ ЛЖ были лучше [27].

В свою очередь, данными регрессионного анализа установлено, что динамика снижения КДО ЛЖ зависит от динамики повышения уровня 25(ОН)D, а динамика уровня 25(ОН)D отрицательно коррелировала с динамикой КДО ЛЖ. Также было выявлено улучшение показателей КДО и УО ЛЖ в группе I. Данные нашего исследования согласуются с результатами исследования VINDICATE у 163 пациентов с ХСН, где улучшение таких показателей ЭхоКГ, как КДР, КСР, КДО, КСО и ФВ ЛЖ произошло через год лечения 4000 МЕ витамина D3 [28].

#### **Выводы**

1. У лиц с ХСН-сФВ дополнительный прием в течение 3 месяцев холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки приводит к оптимизации уровня витамина D в 84,4 % случаев, в дозе 1000 МЕ/сутки — в 56,2 % случаев, витамин D-содержащей добавки — в 69,6 % случаев.

2. Уровень 25(OH)D у лиц с ХСН-сФВ отрицательно ассоциирован с САД, диаметром грудного отдела аорты, показателями КДР, КДО и УО ЛЖ.

3. Оптимизация уровня витамина D оказывает положительное влияние на диаметр грудного отдела аорты, передне-задний размер ЛП и КДО ЛЖ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Курлянская ЕК. Распространенность, заболеваемость и прогрессирование хронической сердечной недостаточности по результатам выборочного комбинированного аналитического эпидемиологического исследования взрослой популяции г. Минска. *Кардиология в Беларуси*. 2017;9(6):1108-15.

2. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;(362):228-238.

3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.

4. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D Status: United States, 2001–2006. *NCHS Data Brief*. 2011;(56):2001-2006.

5. Поворознюк ВВ, Балацкая НИ. Дефицит и недостаточность витамина D, вторичный гиперпаратиреоз, показатели минеральной плотности костной ткани у жителей Украины разного возраста. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2012;3(7):99-100.

6. Янковская ЛВ, Снежицкий ВА, Поворознюк ВВ, Мойсенок АГ, Егорченко НП. Взаимосвязь уровня витамина D с возрастом, полом, диагнозом и факторами сердечно-сосудистого риска. *Мед Журн*. 2017;(2):115-20.

7. Rudenka E, Rudenka A, Kastryskaya O. Vitamin D status in residents of Belarus: analysis of the three-year data. *Stand Med / Pediatr*. 2015;(12):587-92.

8. Шварц ГЯ. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *Рос Мед Журн*. 2009;17(7):477-86.

9. Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, Minuz P, Delva P. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;(24):861-68.

10. Zia AA, Komolafe BO, Moten M, Ahokas RA, McGee JE, William Rosenberg E, Bhattacharya SK, Weber KT. Supplemental vitamin D and calcium in the management of African Americans with heart failure having hypovitaminosis D. *Am J Med Sci*. 2011;341(2):113-38.

11. Атрошенко ЕС, Курлянская ЕК. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности: национальные рекомендации. Минск, РБ: РНПЦ «Кардиология»; 2010. 64 с.

12. Клинический протокол диагностики и лечения сердечной недостаточности. [Электронный ресурс]. Прил. 4 к постановлению М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 30 дек. 2014 г., № 117. [дата обращения: 10.01.2018]. [lech-delo.by/...serdechnoj-nedostatochnosti.html](http://lech-delo.by/...serdechnoj-nedostatochnosti.html)

13. Рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Рос Кардиол Журн*. 2012;4(102 Прил 3):1-68.

14. Плутовский П, Карчмаревич Э, Байер М, Картер Г, Хлебна-Сокол Д, Чех-Ковальска Ю, Дебски Р [и др.]. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе — рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Журн ГрГМУ*. 2014;(2):109-18.

15. Demir M, Günay T, Özmen G, Melek M. Relationship between vitamin D deficiency and non dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2013;(35):45-49.

16. Meems LM, Cannon MV, Mahmud H, Voors AA, van Gilst WH, Silljé HH, Ruijter WP, de Boer RA. The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012;(132):282-89.

17. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2014;(114):379-93.

18. Geleijnse JM. Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a review of the current evidence. *Am J Hypertens*. 2011;(24):253-62.

19. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*. 2010;(55):1283-88.

20. Кежун ЛВ, Янковская ЛВ, Ляликов СА, Курбат МН. Суточный профиль артериального давления при восполнении дефицита/недостаточности витамина D у женщин с артериальной гипертензией в раннем постменопаузальном периоде. *Журн ГрГМУ*. 2014;(3):112-16.

21. Янковская ЛВ, Снежицкий ВА, Поворознюк ВВ, Ляликов СА. Влияние на уровень 25-гидроксивитамина D и артериальное давление дополнительного приема холекальциферола при антигипертензивной терапии. *Кардиология в Беларуси*. 2015;5(42):140-150.

22. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Esposito A, Sala C, Maisaidi M, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory blood pressure, target organ damage and aortic root size in never-treated essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007;(21):531-38.

23. Attenhofer JCH, Greutmann M, Connolly HM, Weber R, Rohrbach M, Oliver AO. Medical Treatment of Aortic Aneurysms in Marfan Syndrome and other Heritable Conditions. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(2):161-71.

24. Jonker FHW, Mojibian HR, Schlösser FJV, Botta DM, Indies JE, Moll FL, Muhs BE. The Impact of Hypovolaemic Shock on the Aortic Diameter in a Porcine Model. *Eur J of Vasc And Endovasc Surg*. 2010;40(5):564-71.

25. Tamez H. Vitamin D reduces left atrial volume in patients with left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Amer Heart J*. 2012;164(6):902-909.

26. Морголь АС, Янковская ЛВ. Ассоциация уровня витамина D в организме с морфофункциональным состоянием миокарда у лиц с хронической сердечной недостаточностью. *Артериальная Гипертензия*. 2016;22(2):169-76.

27. Fall T, Shiue I, Bergeaaf Geijerstam P, Sundström J, Ärnlov J, Larsson A, Melhus H, Lind L, Ingelsson E. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail*. 2012;(14):985-91.

28. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, Gillott LJ. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2593-2603.

#### REFERENCES

1. Kurlyanskaya EK. Prevalence, incidence and progression of chronic heart failure according to the results of a selective combined epidemiological study of the adult population of Minsk. *Kardiologiya v Belarusi*. 2017;9(6):1108-15. (in Russ.)

2. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010;(362):228-38.

3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.

4. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D Status: United States. *NCHS Data Brief*. 2011;(56):2001-2006.

5. Povorozyuk VV, Balatskaya NI. Deficiency and insufficiency of vitamin D, secondary hyperparathyroidism, bone mineral density in Ukrainians of different ages. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik*. 2012;(7):99-100. (in Russ.)

6. Yankovskaya LV, Snezhitsky VA, Povorozyuk VV, Moiseyenko AG, Egorchenko NP. Interrelation of vitamin D level with age, sex, diagnosis and cardiovascular risk factors. *Med Zhurn*. 2017;(2):115-20. (in Russ.)

7. Rudenka E, Rudenka A, Kastryskaya O. Vitamin D status in residents of Belarus: analysis of the three-year data. *Stand Med / Pediatr*. 2015;(12):587-92

8. Schwartz GY. Deficiency of vitamin D and its pharmacological correction. *RosMmed Zhurn*. 2009;17(7):477-86. (in Russ.)

9. Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, Minuz P, Delva P. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;(24):861-68.

10. Zia AA, Komolafe BO, Moten M, Ahokas RA, McGee JE, William Rosenberg E, Bhattacharya SK, Weber KT. Supplemental vitamin D and calcium in the management of African Americans with heart failure having hypovitaminosis D. *Am J Med Sci*. 2011;341(2):113-38.

11. Atroshchenko ES, Kurlyanskaya EK. Diagnosis and treatment of chronic heart failure: nat. Recommendations. Minsk: MZRB, RNPTS «Cardiology», 2010. (in Russ.)

12. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of heart failure [Electronic resource] ann. 4 to the decree of Ministry of Healthcare of the Republic of Belarus 30 dec. 2014., № 117. [date of access: 10.01.2018]. [lech-delo.by/...serdechnoj-nedostatochnosti.html](http://lech-delo.by/...serdechnoj-nedostatochnosti.html). (in Russ.)

13. [Recommendations of the European Society of Cardiology on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Ross Kardiolog Zhurn.* 2012;4(102 Annex3):1-68. (in Russ.)
14. Pludovski P, Karchmarevich E, Bayyer M, Karter G, Khlebn-Sokol D, Chekh-Koval'ska YU, Debski R [et al.]. Practical recommendations on the intake of vitamin D and the treatment of its deficiency in central Europe—the recommended intake of vitamin D among the general population and at risk groups for vitamin D deficiency. *Jurn GrGMU.* 2014;(2):109-18. (in Russ.)
15. Demir M, Günay T, Özmen G, Melek M. Relationship between vitamin D deficiency and non dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2013;(35):45-49.
16. Meems LM, Cannon MV, Mahmud H, Voors AA, van Gilst WH, Silljé HH, Ruifrok WP, de Boer RA. The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012;(132):282-89.
17. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circulation Research.* 2014;(114):379-93.
18. Geleijnse JM. Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a review of the current evidence. *Am J Hypertens.* 2011;(24):253-62.
19. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010;(55):1283-88.
20. Kezhun LV, Yankovskaya LV, Lyalikov SA, Kurbat MN. Daily profile of arterial pressure in vitamin D deficiency/insufficiency optimisation in women with arterial hypertension in the early postmenopausal period. *Jurn GrGMU.* 2014;(3):112-16. (in Russ.)
21. Yankovskaya LV, Snezhitsky VA, Povoroznyuk VV, Lyalikov SA. Influence on the level of 25-hydroxyvitamin D and arterial pressure of additional intake of cholecalciferol in antihypertensive therapy. *Kardiologiya v Belarusi.* 2015;5(42):140-50. (in Russ.)
22. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Esposito A, Sala C, Maisaidi M, Zanchetti A, Mancina G. Ambulatory blood pressure, target organ damage and aortic root size in never-treated essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007;(21):531-38.
23. Attenhofer JCH, Greutmann M, Connolly HM, Weber R, Rohrbach M, Oliver AO. Medical Treatment of Aortic Aneurysms in Marfan Syndrome and other Heritable Conditions. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(2):161-71.
24. Jonker FHW, Mojibian HR, Schlösser FJV, Botta DM, Indes JE, Moll FL, Muhs BE. The Impact of Hypovolaemic Shock on the Aortic Diameter in a Porcine Model. *Eur J of Vasc And Endovasc Surg.* 2010;40(5):564-71.
25. Tamez H. Vitamin D reduces left atrial volume in patients with left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *American Heart Journal.* 2012;164(6):902-909.
26. Morgol' AS, Yankovskaya LV. Association of the level of vitamin D in the body with the morphofunctional state of the myocardium in people with chronic heart failure. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2016;22(2):169-76. (in Russ.)
27. Fall T, Shiue I, Bergeaaf Geijerstam P, Sundström J, Årnlöv J, Larsson A, Melhus H, Lind L, Ingelsson E. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail.* 2012;(14):985-91.
28. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, Gillott LJ. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2593-2603.

Поступила 06.07.2018

УДК 616-002.5:[615.281:579.8]:575

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M. TUBERCULOSIS*, ОПРЕДЕЛЕННОЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ И ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

В. Н. Бондаренко<sup>1</sup>, В. А. Штанзе<sup>2</sup>, Л. В. Золотухина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение

«Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Цель:** определить генетическую и фенотипическую лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* к основным и резервным противотуберкулезным лекарственным средствам.

**Материалы и методы.** Изучены мутации генов у 247 штаммов *M. tuberculosis*, связанные с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и аминогликозидам. Генетическая устойчивость возбудителя туберкулеза определялась с помощью LPA (GenoType® MTBDRsl MTBDRplus и MTBDRsl, ver.2.0). Результаты исследования подтверждены определением фенотипической лекарственной устойчивости в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960.

**Результаты.** Определены штаммы лекарственно-устойчивых *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Гомельской области, микробиологическими методами подтверждена высокая достоверность определения молекулярно-генетической лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза (к изониазиду и рифампицину — в 97,2 %, к фторхинолонам — в 85,1 %, к аминогликозидам — 92,3 % случаев). Выявлен значительный удельный вес штаммов лекарственно-устойчивых *M. tuberculosis* с мутациями генов (45,1 %), не включенных в систему GenoType® MTBDRsl.

**Заключение.** Значительная генетическая вариабельность лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* требует комплексного использования всех методов определения устойчивости к лекарственным препаратам.

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, мутации, молекулярно-генетические методы.