

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.12-008.331.1-085.356:577.161.2:[616-018.74+616.12-008.331]:612.662.9

**КЕЖУН**  
**Людмила Васильевна**

**ВЛИЯНИЕ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ  
ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ, СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО  
ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ  
В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ И РАННЕМ  
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Гродно 2015

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Янковская Людмила Валерьевна**  
кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой поликлинической  
терапии УО «Гродненский государственный  
медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Трисветова Евгения Леонидовна**,  
доктор медицинских наук, профессор 2-ой  
кафедры внутренних болезней  
УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»

**Добродей Мария Александровна**,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
пропедевтики внутренних болезней  
УО «Гродненский государственный  
медицинский университет»

Оппонирующая организация: УО «Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»

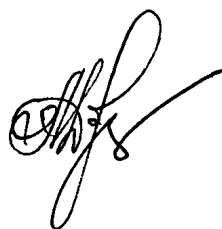
Защита состоится 12 июня 2015 года в 12.00 на заседании совета по  
защите диссертаций К 03.17.02 при УО «Гродненский государственный  
медицинский университет» по адресу 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80.

Тел. ученого секретаря (0152) 74-54-57, e-mail: [mailbox@grsmu.by](mailto:mailbox@grsmu.by).

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

Автореферат разослан «\_\_» мая 2015 г.

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



М.А. Добродей

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у женщин до менопаузы составляет 8,2%, а с наступлением менопаузы возрастает до 52,2% [Багрий А.Э., 2010; Вихляева Е.М., 2008; Шальнова С.А., 2006], при этом эффективность фармакотерапии АГ у женщин данной категории составляет не более 20-36% [Бова А.А., 2014; Wassertheil-Smoller S., 2000]. После открытия рецепторов к витамину Д в кардиомиоцитах, клетках эндотелия, гладкомышечных клетках сосудов и др. в экспериментальных и клинических работах было установлено влияние витамина Д на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [Li Y.C. et. al., 2002; Vaidya A. et. al., 2011; Forman J.P. et. al., 2007], продукцию интерлейкинов, эндотелина-1, оксида азота (NO), содержание внутриклеточного кальция [Tarcin, O. et. al., 2009; Wong M.N. et. al., 2008]. Результаты ряда крупных исследований свидетельствуют об отрицательном влиянии дефицита/недостаточности витамина Д на уровень артериального давления (АД) [Scragg R.C., 2007], риск возникновения АГ [Burgaz A. et. al., 2011; Pittas A.G. et. al., 2010; Scragg R.C., 2007] и развитие сердечно-сосудистых осложнений [Anderson J.L. et. al., 2010; Pilz S. et. al., 2011; Wang T.J. et. al., 2008]. В свою очередь во многих исследованиях была показана высокая частота встречаемости дефицита/недостаточности витамина Д как в популяции в целом, так и у постменопаузальных женщин в частности, составляющая от 70% до 96,8% [Holick M.F., 2007; Поворознюк В.В., 2012; Руденко Э.В., 2013; Торопцева Н.В., 2007; Napiorkovska L. et. al., 2009]. Согласно существующим Европейским рекомендациям [Pludowski P. et. al., 2013], оценка уровня 25(ОН)Д в плазме крови показана всем пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В то же время наряду с исследованиями, в которых установлены отрицательные взаимосвязи между уровнем 25(ОН)Д плазмы крови и значениями АД [Forouhi N.G. et al., 2008; Smotkin-Tangorra M. et al., 2007], в некоторых исследованиях при назначении пациентам витамина Д достоверного изменения АД не происходило [Margolis K.L. et al., 2008]. Авторы объясняют этот факт недостаточной дозировкой витамина Д и недостижением его оптимального уровня, что указывает на необходимость подбора оптимально-эффективной дозы витамина Д при включении его в комплексную терапию АГ. В большинстве исследований оценка АД проводилась при его офисном измерении, имеются лишь единичные работы с проведением суточного мониторирования АД (СМАД).

Таким образом, высокая распространенность АГ и дефицита/недостаточности витамина Д, наличие взаимосвязей между уровнем витамина Д и патогенетическими звеньями АГ, недостаточная эффективность

фармакотерапии АГ и оптимизации уровня витамина Д при АГ определяют актуальность исследуемой тематики и диктуют необходимость поиска возможных схем комплексной терапии АГ с включением холекальциферола при дефиците/недостаточности витамина Д у женщин в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Тема диссертации связана с тематикой кафедры поликлинической терапии и планом основных научных работ Гродненского государственного медицинского университета и является самостоятельным исследованием. Исследование проведено в рамках ГНТП «Новые технологии диагностики и лечения», подпрограмма «Сердце и сосуды», задание 02.18: «Разработать и внедрить новый метод вторичной профилактики и лечения поражений сердечно-сосудистой системы при дефиците/недостаточности витамина Д у лиц с артериальной гипертензией», номер государственной регистрации 20131763, дата регистрации 08.08.2013, выполнение 2013-2015 гг. Тема соответствует приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований.

### **Цель и задачи исследования**

**Целью** настоящего исследования явилось повышение эффективности комплексной патогенетической терапии АГ у женщин в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах путем коррекции дефицита/недостаточности витамина Д, дисфункции эндотелия и выявленных нарушений показателей СМАД.

### **Задачи исследования:**

1. Определить состояние кальций-фосфорного обмена (кальций (Са) и фосфор (Р) крови, Са и Р мочи), уровня витамина Д в плазме крови и их потребление у женщин с АГ и у практически здоровых женщин в пременопаузальном и в раннем постменопаузальном периодах.

2. Выявить особенности суточного профиля АД, состояние функции эндотелия по параметрам эндотелийзависимого ответа плечевой артерии, уровню нитратов/нитритов в плазме крови, активности ренина плазмы (АРП) и упруго-эластических свойств сосудистой стенки по оценке скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) у женщин с АГ и у практически здоровых женщин в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах.

3. Установить взаимосвязь параметров функции эндотелия, упруго-эластических свойств сосудов, АРП, показателей СМАД с уровнем витамина Д у женщин с АГ в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах.

4. Оценить влияние и эффективность комплексной патогенетической терапии, включающей и-АПФ и тиазидоподобный диуретик в сочетании с витамином Д, на функцию эндотелия, Са-Р обмен, уровень витамина Д, АРП, суточный профиль АД у женщин с АГ в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах.

**Объект исследования:** женщины с АГ II степени в пременопаузальном (от 45 лет до наступления менопаузы) и раннем постменопаузальном периодах (в течение 5 лет после наступления менопаузы) и практически здоровые женщины, сопоставимые по периодам менопаузы.

**Предмет исследования:** показатели Са-Р обмена, витамина Д: потребление и уровень 25(ОН)Д в плазме крови, показатели СМАД, функционального состояния эндотелия и упруго-эластических свойств сосудов, уровень нитратов/нитритов в плазме крови, АРП и их динамика в результате лечения.

**Научная новизна:**

1. Впервые установлены ежедневный дефицит потребления витамина Д, Са и высокая частота встречаемости дефицита/недостаточности уровня 25(ОН)Д в плазме крови у женщин в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах.

2. Впервые выявлены особенности суточного профиля АД у женщин в раннем постменопаузальном периоде с АГ II степени и дефицитом/недостаточностью витамина Д.

3. Впервые установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи уровня 25(ОН) Д плазмы крови с основными показателями СМАД.

4. Впервые показано повышение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), увеличение уровня нитратов/нитритов, снижение АРП у женщин с АГ II степени в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах с дефицитом/недостаточностью витамина Д после комбинированной антигипертензивной терапии с применением холекальциферола.

5. Впервые показано положительное влияние приема холекальциферола на динамику скорости утреннего подъёма (СУП) диастолического АД (ДАД), вариабельность систолического АД (САД) днём и индекса времени (ИВ) ДАД ночью.

6. Предложен новый метод использования холекальциферола в комплексной терапии АГ у женщин в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах для коррекции дефицита/недостаточности витамина Д.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Показатели поступления Са и витамина Д с продуктами питания у женщин в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах не соответствуют рекомендуемым нормам их потребления и сочетаются с высокой частотой встречаемости дефицита/недостаточности уровня 25(ОН)Д в плазме крови при сохраняющемся нормальном уровне Са и Р крови.

2. Суточный профиль АД у практически здоровых женщин в раннем постменопаузальном периоде характеризуется достоверно более высокими значениями вариабельности САД ночью, среднесуточного и средненочного уровней САД, СУП САД и ДАД, ИВ САД и ДАД ночью по сравнению с аналогичными показателями у женщин в пременопаузальном периоде.

Суточный профиль АД у женщин с АГ II степени в раннем постменопаузальном периоде при дефиците/недостаточности витамина Д характеризуется достоверно более высокими значениями вариабельности САД днём, СУП ДАД, средненочным ДАД, ИВ ДАД ночью по сравнению с таковыми показателями у женщин без дефицита витамина Д.

3. Установлены взаимосвязи уровня 25(ОН)Д в плазме крови с рядом показателей СМАД, АРП с уровнем нитратов/нитритов, которые в свою очередь взаимосвязаны с ЭЗВД в группах с дефицитом/недостаточностью витамина Д, что обосновывает патогенетическое назначение холекальциферола у женщин с АГ II степени в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах.

4. Включение холекальциферола в комплексную терапию АГ II степени у женщин с дефицитом/недостаточностью витамина Д в суточной дозе 2000 МЕ в течение трёх месяцев приводит к оптимизации уровня витамина Д более чем в 76% случаев, что сопровождается улучшением ЭЗВД, СРПВ, снижением АРП, улучшением показателей СМАД и формированием нормального суточного профиля АД, соответствующего категории *dippers*, с наибольшей динамикой по суточному индексу ДАД, особенно у женщин в раннем постменопаузальном периоде.

**Личный вклад соискателя учёной степени**

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

Автором осмотрены и включены в исследование 133 пациентки. После получения информированного согласия сформированы группы наблюдения, амбулаторно проводилось клиническое ведение и динамическое наблюдение пациенток в течение трёх месяцев.

Объем обследования, выполненный непосредственно автором, включал клиническое интервью, организацию забора, консервирования, транспортировки биологического материала, участие в определении уровня 25(ОН)Д и АРП, проведение СМАД с анализом показателей, определение ЭЗВД плечевой артерии и СРПВ.

Автором создана база данных, проведены статистическая обработка, анализ и оценка полученных результатов, подготовлены публикации, инструкция по применению и оформлена диссертационная работа. Результаты исследования, положения, выносимые на защиту, практические рекомендации сформулированы автором самостоятельно при консультативной помощи научного руководителя.

Выполнено теоретическое обоснование патогенетических взаимосвязей дефицита/недостаточности витамина Д и дисфункции эндотелия, АРП при АГ [8], возможности фармакологической коррекции дефицита/недостаточности витамина Д и показателей СМАД, суточного профиля АД у женщин с АГ в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах [9, 10, 11, 19]. По материалам выполненной работы опубликованы статьи и тезисы, в которых дана характеристика потребления Са, Р, витамина Д и их содержания в крови и моче [1, 3, 9, 10, 19, 23, 24] – вклад соискателя 90%; состояние функции эндотелия сосудов у женщин с АГ [7, 13, 14] – вклад соискателя 90%; взаимосвязь функции эндотелия сосудов с показателями Са-Р обмена [16] – вклад соискателя 85%; особенности показателей СМАД и суточного профиля АД у женщин с АГ и без АГ [5] – вклад соискателя 100%; распространённость дефицита/недостаточности витамина Д [4, 7, 14] – вклад соискателя 85%; динамика вариабельности АД при коррекции статуса витамина Д [22] – вклад соискателя 90%; влияние АРП на СУП АД [21] – вклад соискателя 90%; описана роль РААС и витамина Д в развитии АГ у женщин в перименопаузальном периоде [6] – вклад соискателя 90%; дисфункция эндотелия и АРП [15, 18, 20] – вклад соискателя 90%; встречаемость факторов риска при АГ [12, 17] – вклад соискателя 85%; описаны современные возможности лечения АГ в амбулаторных условиях [2] – вклад соискателя 90%. Соавторы публикаций оказывали научно-методическую и техническую помощь в проведении части исследований.

По результатам исследования разработана и утверждена инструкция по применению: «Метод использования холекальциферола в комплексной терапии артериальной гипертензии у женщин в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах для коррекции дефицита/недостаточности витамина Д» [25] – вклад соискателя 80%. Предложенные способы коррекции дефицита/недостаточности витамина Д, дисфункции эндотелия и показателей СМАД у женщин с АГ II степени в пременопаузальном и раннем

постменопаузальном периодах внедрены в практическое здравоохранение, что подтверждено актами о внедрении в УЗ «Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации», УЗ «Волковысская центральная районная больница», ГУЗ «Городская центральная поликлиника г. Гродно», ГУЗ «Городские поликлиники № 1, 4, 6 г. Гродно» и рационализаторскими предложениями в ГУЗ «Городская поликлиника № 6 г. Гродно». Личный вклад соискателя в выполнении диссертационного исследования оценивается в 85%.

### **Апробация диссертации и информация об использовании её результатов**

Результаты исследования доложены на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней» (Витебск, 2012); 5-th central European congress on osteoporosis and osteoarthritis, 17-th congress of the polish osteoarthrology society and polish foundation of osteoporosis (Краков, Польша, 2013); научно-практической конференции с международным участием «Вторичный остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика» (Львов, Украина, 2013); VII Международной конференции «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Витебск, 2013); VII Международной школе-семинаре «Заболевания костно-мышечной системы и возраст» (Яремче, Украина, 2014); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования» (Витебск, 2014); ежегодной итоговой научно-практической конференции ГрГМУ «Актуальные вопросы медицины» (Гродно, 2014); II съезде врачей амбулаторной практики Республики Беларусь «Инновации и пути развития первичной медицинской помощи в Республике Беларусь» (Гомель, 2014); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии диагностики и лечения в кардиологии. Фокус на фибрилляцию предсердий» (Гродно, 2014).

Утверждены 1 инструкция по применению регистр. № 099-0914 от 17.10.2014 г. [Приложение А], 6 актов учёта практического использования инструкции [Приложение Б], 5 актов внедрения в лечебную практику [Приложение В], 3 рационализаторские предложения [Приложение Г].

### **Опубликование результатов диссертации**

По результатам исследования опубликовано 25 печатных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых научных журналах в соответствии с требованиями пункта 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, объемом 3,38 авторских



листа; 3 статьи в зарубежных научных журналах объемом 0,99 авторских листа; 11 статей объемом 1,28 авторских листа в сборниках материалов и трудах республиканских научно-практических конференций, в том числе с международным участием; 2 тезиса объемом 0,08 авторских листа в сборниках тезисов международных конференций; 1 инструкция по применению. Без соавторов опубликована 1 статья в рецензируемом научном журнале объемом 1,02 авторских листа.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Диссертационная работа изложена на 100 страницах печатного текста и иллюстрирована 21 рисунком, 15 таблицами. Библиографический список включает 326 источников (139 русскоязычных, 187 иностранных), 25 публикаций автора. Приложения изложены на 15 страницах. Полный объем диссертации составляет 145 страниц.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **Материал и методы исследования**

Дизайн исследования – проспективное, когортное, контролируемое, одноцентровое клиническое исследование открытым методом. В соответствии с поставленными задачами в исследование были приглашены и включены в группы 133 женщины, из них 31 практически здоровая женщина – группа К, средний возраст 49 [45; 52] лет, и 102 женщины с АГ II степени риск 3 – группа АГ, средний возраст 50 [48; 53] лет. Группы были сопоставимы по возрасту ( $p=0,34$ ).

Критерии включения в исследование: пол пациентов – женщины; возраст – 45 лет и старше, физиологическая менопауза, ранний постменопаузальный период (до 5 лет включительно), диагноз АГ II степени риск 3. Критерии исключения из исследования: хирургическая менопауза, приём заместительной гормональной терапии, поздний постменопаузальный период, АГ I и III степени, симптоматические АГ, ишемической болезни сердца, хроническая недостаточность кровообращения выше II, гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких, саркоидоз, сахарный диабет, нарушения функции печени, почек, анемии, онкологические заболевания.

Первичной конечной суррогатной точкой исследования являлась оценка эффективности комбинированного применения холекальциферола в течение трёх

месяцев в дополнение к комплексной патогенетической антигипертензивной терапии (и-АПФ и тиазидоподобного диуретика) по показателям функции эндотелия сосудов (ЭЗВД, СРПВ), показателям СМАД, суточного профиля АД на фоне клинического течения заболевания, вторичной – изменение уровней 25(ОН)Д и нитратов/нитритов в плазме крови, АРП.

Диагноз, степень и риск АГ определяли согласно Национальным [Мрочек А.Г. и др., 2010] и Европейским [ESH/ESC Guidelines, 2013] рекомендациям по АГ.

Обследованные женщины групп К и АГ были разделены с учётом менопаузального периода: пременопаузальный период – МП(-) и ранний постменопаузальный период – МП(+), следующим образом: группа К была разделена на 2 подгруппы: подгруппа К МП(-) – 17 женщин в пременопаузальном периоде и подгруппа К МП(+), – 14 женщин в раннем постменопаузальном периоде. Группа АГ была разделена на 2 группы: группа I МП(-) – 50 женщин в пременопаузальном периоде и группа II МП(+), – 52 женщины в раннем постменопаузальном периоде. В зависимости от уровня 25(ОН)Д в плазме крови женщин в группах I МП(-) и II МП(+), были выделены подгруппы с его дефицитом/недостаточностью: подгруппа IB (n=25) и подгруппа IIБ (n=21), соответственно, в которых пациенткам для оптимизации уровня витамина Д в алгоритм лечения включался приём холекальциферола в суточной дозе 2000 МЕ на протяжении трёх месяцев (за исключением летнего периода). Женщинам подгруппы IA (n=25) и подгруппы IIА (n=31) без дефицита витамина Д холекальциферол не назначался. Всем пациенткам с АГ II степени в амбулаторных условиях была назначена унифицированная комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая приём и-АПФ – рамиприла в суточной дозе 5-10 мг и тиазидоподобного диуретика – ретардного индапамида 1,5 мг в сутки. Контроль эффективности терапии проводился через три месяца.

Всем обследованным проводилась оценка поступления Са, Р и витамина Д с продуктами питания анкетно-опросным методом. Определение уровней Са и Р в плазме крови и моче проводили фотометрическим методом с использованием реактивов фирмы «Cormay» (Польша). Методом иммуноферментного анализа определяли содержание в плазме крови общего витамина Д – 25(ОН)Д, включающего 25(ОН)Д<sub>2</sub> и 25(ОН)Д<sub>3</sub>, АРП с применением реагентов фирмы «DRG» (Germany, Marburg). Продукцию NO эндотелием сосудов определяли по суммарному содержанию его конечных метаболитов – нитратов/нитритов – в плазме крови, спектрофотометрическим методом с применением реактива Грисса [Mosage H., 1995].

С помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (РБ) оценивалась функция эндотелия сосудов по ЭЗВД при проведении пробы с реактивной гиперемией реографическим методом. Относительное изменение

максимальной скорости кровенаполнения ( $\Delta dz/dt$ , %) в течение 1 минуты после декомпрессии манжеты на плече расценивали как ЭЗВД [Полонецкий Л.З., 2005]. На том же аппарате определяли СРПВ, величина ниже 10,2 м/с соответствовала диапазону нормальных значений [Полонецкий Л.З. и др., 2005].

СМАД проводилось аппаратом Watch BP 03 фирмы «Microlife» на нерабочей руке обследуемой. Нормальные и пороговые значения показателей СМАД были приняты в соответствии с Национальными [Мрочек А.Г. и др., 2010] и Европейскими [ESH/ESC Guidelines, 2013] рекомендациями по АГ.

Исследования уровня 25(ОН)Д в плазме крови, АРП, показателей Са, Р крови и мочи, уровня нитратов/нитритов, ЭЗВД, СРПВ, СМАД всем обследованным проводили в амбулаторных условиях исходно и через три месяца назначенной терапии.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0» (SN AXAR207F394425FA-Q). Представление данных соответствовало характеру их распределения: при нормальном (по критерию Шапиро-Уилка) – в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), при отличном от нормального – в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Для оценки связи между переменными использовали корреляционный анализ Спирмена ( $R$ ). Сравнение двух зависимых групп изучаемых переменных проводили с помощью критерия Вилкоксона, для двух независимых групп использовали  $U$  критерий Манна-Уитни. Для исследования влияния нескольких факторов, а также их композиций на величину изучаемого показателя применялся многофакторный дисперсионный анализ ANOVA (тест Краскела-Уоллиса, Медиан-тест), пошаговый регрессионный анализ. Для попарного сравнения при наличии трёх и более групп использовался тест Дункана. При сравнении долей (процентов) использовался метод Фишера. Рассчитывался показатель «динамика» как разность значений показателей после проведенной терапии и до её назначения. Положительные значения  $D$  свидетельствовали об увеличении анализируемого показателя в результате лечения, отрицательные – об уменьшении. Статистические различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

### **Основные результаты исследования**

При оценке фактического рациона питания у женщин выявлено, что среднесуточное потребление Са в группе К составило 593,8 [393,2; 678] мг/сут, в группе АГ – 464,5 [362,2; 630,9] мг/сут и между группами не различалось ( $p=0,08$ ). Среднесуточное потребление Р в группе К составило 922,5 [869,9; 1068,1] мг/сут, в группе АГ – 894 [744; 1117,8] мг/сут и между группами не различалось ( $p=0,24$ ). Среднесуточное потребление витамина Д в группе К

составило 0,28 [0,16; 1,49] мкг/сут, в группе АГ – 0,3 [0,09; 1,5] мкг/сут, различий между группами не выявлено ( $p=0,50$ ).

Уровень 25(ОН)Д в плазме крови в группе К составил 23,0 [16,8; 30,6] нг/мл, в группе АГ – 23,4 [15,8; 29,4] нг/мл, ( $p=0,61$ ). Оптимальный его уровень в 1,3 раза чаще встречался в группе К (35,5%) по сравнению с группой АГ (23,5%). Исходно уровень 25(ОН)Д в плазме крови в подгруппе ИБ составил  $19,3 \pm 8,5$  нг/мл и был ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичным показателем в подгруппе IA –  $26,7 \pm 11,5$  нг/мл, а также в подгруппе ИБ –  $18,2 \pm 9,5$  нг/мл по сравнению с подгруппой ИА –  $27,4 \pm 10,5$  нг/мл, ( $p < 0,05$ ). После трёх месяцев терапии холекальциферолом в суточной дозе 2000 МЕ в подгруппе ИБ уровень 25(ОН)Д в плазме крови достоверно повысился ( $p=0,0001$ ) и составил  $37,28 \pm 11,97$  нг/мл, что стало выше ( $p=0,001$ ), чем в подгруппе IA. В подгруппе ИБ уровень 25(ОН)Д в плазме крови также достоверно повысился ( $p=0,004$ ) и составил  $36,4 \pm 10,0$  нг/мл, что стало выше ( $p=0,007$ ), чем в подгруппе ИА. При этом оптимальный уровень 25(ОН)Д в плазме крови был достигнут у 80% женщин в подгруппе ИБ и у 76,2% женщин в подгруппе ИБ.

Исходно и после терапии не получено достоверных различий ( $p > 0,05$ ) по уровням Са крови, Са мочи, Р мочи в подгруппах IA, ИБ, ИА, ИБ, а также при сравнении данных показателей между подгруппами IA и ИБ, ИА и ИБ. В подгруппе ИБ уровень Р крови после терапии увеличился ( $p=0,04$ ). Достоверных различий ( $p > 0,05$ ) между подгруппами IA и ИБ по уровню Р крови исходно и после терапии не выявлено. Уровень Р крови был выше в подгруппе ИБ по сравнению с подгруппой ИА исходно ( $p=0,02$ ) и после терапии ( $p=0,02$ ). Достоверных различий исходно и после терапии в подгруппе ИБ ( $p=0,12$ ) и в подгруппе ИА ( $p=0,09$ ) по данному показателю не найдено. Превышения референтных значений уровней Са и Р крови в подгруппах IA, ИБ, ИА, ИБ не выявлено как исходно, так и после терапии.

При оценке исходных показателей функции эндотелия у женщин из группы АГ ЭЗВД составила 4,1 [-11,1; 28,3]%, что было достоверно ( $p < 0,00001$ ) ниже, чем в группе К – 24,2 [14,4; 35,9]%. Уровень нитратов/нитритов в плазме крови в группе АГ составил 14,6 [11,2; 22,3] мкмоль/л, что было ниже ( $p=0,000002$ ) при сравнении с группой К – 23,2 [18,2; 29,1] мкмоль/л. СРПВ в группе АГ составила 5,3 [4,1; 6,9] м/с, что было выше ( $p=0,001$ ) по сравнению с группой К – 4,2 [3,4; 5,2] м/с. АРП в группе АГ составила 0,83 [0,58; 1,1] нг/мл/ч и не различалась ( $p=0,11$ ) с группой К – 0,80 [0,54; 0,87] нг/мл/ч.

Анализируемые подгруппы IA и ИБ ( $p=0,92$ ), ИА и ИБ ( $p=0,66$ ) исходно не различались по показателю ЭЗВД. После проведенной терапии произошло достоверное повышение ЭЗВД во всех подгруппах: IA ( $p=0,005$ ), ИБ ( $p=0,006$ ), ИА ( $p=0,01$ ), ИБ ( $p=0,0002$ ). Кроме того, в подгруппе ИБ ЭЗВД стала выше ( $p=0,04$ ) по сравнению с подгруппой ИА, а частота встречаемости

нарушенной ЭЗВД была ниже ( $p=0,05$ ) и составила 14,3% против 35,5%, соответственно.

Исходно по уровню нитратов/нитритов плазмы крови анализируемые подгруппы IA и IB ( $p=0,69$ ), IIА и IIБ ( $p=0,45$ ) не различались. Уровень нитратов/нитритов после терапии увеличился ( $p<0,001$ ) у пациенток во всех подгруппах, кроме того, в подгруппе IIБ он стал достоверно выше по сравнению с подгруппой IIА ( $24,8\pm 6,5$  мкмоль/л и  $20,4\pm 6,05$  мкмоль/л,  $p=0,014$ ).

Исходно по АРП анализируемые подгруппы IA и IB ( $p=0,74$ ), IIА и IIБ ( $p=0,39$ ) не различались. После проведенной терапии АРП достоверно снизилась по сравнению с исходными данными только в подгруппах с коррекцией уровня витамина Д в плазме крови: в подгруппе IB (с  $0,83 [0,61; 1,03]$  нг/мл/ч до  $0,73 [0,44; 0,94]$  нг/мл/ч,  $p=0,04$ ) и в подгруппе IIБ (с  $0,88 [0,72; 2,31]$  нг/мл/ч до  $0,72 [0,45; 0,88]$  нг/мл/ч,  $p=0,03$ ), и стала достоверно ниже по сравнению с сопоставимыми подгруппами IA ( $p=0,002$ ) и IIА ( $p=0,04$ ), соответственно. Динамика АРП в подгруппе IB составила  $-0,49\pm 1,37$  нг/мл/ч, в подгруппе IIБ составила  $-1,36\pm 3,19$  нг/мл/ч, что достоверно ( $p<0,05$ ) отличалось от динамики АРП в сопоставимых подгруппах IA и IIА, где она составила  $+0,87\pm 3,85$  нг/мл/ч и  $+0,79\pm 3,20$  нг/мл/ч, соответственно.

При анализе СРПВ исходно не найдено достоверных различий между подгруппами IA и IB ( $p=0,31$ ), а также между подгруппами IIА и IIБ ( $p=0,30$ ). После проведенной терапии произошло снижение ( $p<0,05$ ) СРПВ во всех анализируемых подгруппах с АГ. Кроме того, в подгруппах АГ с приёмом холекальциферола СРПВ стала достоверно ниже при сравнении между подгруппами IB и IA ( $3,7 [3,1; 4,3]$  м/с и  $4,2 [3,6; 5,2]$  м/с,  $p=0,03$ ) и между подгруппами IIБ и IIА ( $4,1 [3,6; 4,5]$  м/с и  $4,8 [4,0; 5,6]$  м/с,  $p=0,01$ ).

При анализе показателей СМАД в группе К выявлено, что женщины из подгруппы К МП(+) по сравнению с женщинами из подгруппы К МП(-) имеют достоверно более высокие значения среднесуточного САД ( $p=0,01$ ), средненочного САД ( $p=0,02$ ), вариабельности САД ночью ( $p=0,04$ ), СУП САД ( $p=0,02$ ) и СУП ДАД ( $p=0,02$ ), ИВ САД ночью ( $p=0,05$ ) и ИВ ДАД ночью ( $p=0,02$ ). В подгруппе К МП(+) суточный индекс (СИ) САД составил  $9,1\pm 4,8\%$  и соответствовал категории *dippers* в 1,2 раза реже, чем в подгруппе К МП(-), где он составил  $12,2\pm 5,7\%$ .

У женщин из группы АГ при включении в исследование средние значения САД, ДАД, ИВ за сутки, день и ночь, характеризующие прессорную нагрузку АД, были выше ( $p<0,005$ ) в группе АГ по сравнению с группой К. Повышенная вариабельность САД днём выявлена у 94,6% женщин в группе АГ и у 16,1% в группе К ( $p<0,000001$ ), ночью – у 53,2% обследуемых в группе

АГ и у 6,5% в группе К ( $p < 0,0001$ ). Повышенная вариабельность ДАД днём составила 82,7% в группе АГ и 12,9% в группе К ( $p < 0,000001$ ), ночью – 53,2% в группе АГ и 6,5% в группе К ( $p < 0,0001$ ). Показатели СУП САД и ДАД в группе АГ также были выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковыми в группе К. В группе АГ СИ САД соответствовал категории *dippers* у 32,6% обследуемых, а в группе К – у 64,5% ( $p < 0,002$ ).

Показатели СМАД исходно в подгруппах ИБ и IA не различались. После проведенной терапии как в подгруппе ИБ, так и в подгруппе IA отмечалась положительная динамика, сопровождающаяся достоверным снижением по ряду показателей СМАД. Однако среднесуточные и среднедневные значения САД, ИВ САД за сутки и день были выше у обследованных в подгруппе IA по сравнению с подгруппой ИБ. Так, нормализация суточного ИВ САД произошла у 65% женщин в подгруппе IA и у 92% – в подгруппе ИБ ( $p < 0,03$ ), дневного ИВ САД – у 85% и 100%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Вариабельность САД в ночное время была достоверно выше ( $p < 0,02$ ) в группе IA (40%) по сравнению с группой ИБ (8%). Только в подгруппе ИБ произошло достоверное снижение СУП САД ( $p = 0,006$ ) и СУП ДАД ( $p = 0,006$ ). По средним значениям ИВ ДАД ночью подгруппы IA и ИБ также исходно не различались, однако превышение порогового уровня ИВ ДАД ночью в подгруппе ИБ встречалось в 4,6 раза чаще по сравнению с подгруппой IA. После проведенной терапии только в подгруппе ИБ произошло достоверное снижение ИВ ДАД ночью ( $p = 0,03$ ) и превышения его порогового уровня уже не отмечалось в обеих подгруппах. СИ САД, соответствующий категории *dippers*, достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличился в обеих подгруппах: в подгруппе ИБ – с 36% до 84% ( $p < 0,05$ ), в подгруппе IA – с 21,6 до 60% ( $p < 0,05$ ). СИ ДАД, соответствующий категории *dippers*, увеличился только в подгруппе ИБ (с 48% до 80%,  $p = 0,02$ ) с приёмом холекальциферола и восполнением дефицита/недостаточности витамина Д. В подгруппах IA и ИБ после терапии не выявлен патологический СИ САД и СИ ДАД, соответствующий категории *night-peakers*.

У обследованных женщин с АГ в подгруппе ИБ с дефицитом/недостаточностью витамина Д исходно были достоверно выше значения средненочного ДАД ( $p = 0,04$ ), ИВ ДАД ночью ( $p = 0,05$ ), СУП ДАД ( $p = 0,04$ ), вариабельности САД днём ( $p = 0,04$ ) по сравнению с подгруппой IA. После проведенной терапии и восполнения дефицита/недостаточности витамина Д в плазме крови в подгруппе ИБ имеющие место исходно достоверные различия с подгруппой IA, по указанным выше показателям, нивелировались, а также отмечалось снижение ряда показателей СМАД как в подгруппе ИБ, так и в подгруппе IA. Однако в подгруппе IA не получено достоверного уменьшения СУП ДАД ( $p = 0,62$ ), в то время как в подгруппе ИБ СУП ДАД достоверно уменьшилась по сравнению с исходной ( $p = 0,0002$ ) и по

сравнению с СУП ДАД в подгруппе ПА после терапии ( $p=0,04$ ). Кроме того, в подгруппе ПБ по сравнению с подгруппой ПА были достоверно ниже значения среднесуточного ( $p=0,04$ ) и среднедневного ДАД ( $p=0,04$ ), ИВ ДАД сутки ( $p=0,03$ ). Это свидетельствует о положительном влиянии коррекции дефицита/недостаточности витамина Д у женщин с АГ, поскольку вышеуказанные параметры СМАД являются наиболее важными для прогноза сердечно-сосудистых осложнений.

Установлено, что после терапии у женщин в подгруппе ПБ достоверно изменился характер распределения СИ АД с формированием нормального суточного профиля, соответствующего категории *dippers*, как по СИ САД (с 23,8% до 61,9%,  $p=0,02$ ), так и по СИ ДАД (с 42,9% до 81%,  $p=0,02$ ), в отличие от подгруппы ПА, в которой достоверно изменился только СИ САД, соответствующий категории *dippers* (с 31% до 64,7%,  $p=0,03$ ). В обеих подгруппах после терапии не выявлен патологический СИ САД и СИ ДАД, соответствующий категории *night-peakers*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. У женщин с АГ II степени в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах среднесуточное потребление Са с продуктами питания составило 464,5 [362,2; 630,9] мг/сут и было ниже рекомендуемых норм потребления (1000 мг/сут) в 96% случаев, среднесуточное потребление Р составило 894 [744,0; 1117,8] мг/сут и было снижено (менее 800 мг/сут) в 33,3% случаев, среднесуточное потребление витамина Д составило 0,3 [0,09; 1,5] мкг/сут и было ниже рекомендуемых норм потребления (10 мкг/сут) в 100% случаев [1, 3, 23, 24].

У практически здоровых женщин в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах среднесуточное потребление Са составило 593,8 [393,2; 678] мг/сут и было снижено в 93,5% случаев, Р – 922,5 [869,9; 1068,1] мг/сут и было снижено в 16,1% случаев, витамина Д – 0,28 [0,16; 1,49] мкг/сут и было снижено в 100% случаев [1, 3].

Выявлена высокая частота встречаемости дефицита/недостаточности 25(ОН)Д в плазме крови у женщин в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах как с АГ II степени (76,5%), так и у практически здоровых женщин (64,5%). Уровни Са и Р в крови как исходно, так и после проведенной терапии у всех женщин находились в пределах референтных значений, показатели Са и Р в моче после терапии не изменились ( $p>0,05$ ) [4, 7, 9, 10, 14, 19].

2. У практически здоровых женщин в раннем постменопаузальном периоде по сравнению с женщинами в пременопаузальном периоде в 1,2 раза реже встречался СИ САД, соответствующий категории dippers [5].

У женщин с АГ II степени в раннем постменопаузальном периоде с дефицитом/недостаточностью витамина Д (подгруппа ИБ) по сравнению с сопоставимой подгруппой женщин без дефицита витамина Д (подгруппа ИА) исходно были выше значения средненочного ДАД (73,0 [69,0; 79,0] мм рт. ст. и  $68,8 \pm 7,4$  мм рт. ст.,  $p=0,04$ ), ИВ ДАД ночью (14,29 [12,5; 33,4]% и 12,5 [0,0; 12,5]%,  $p=0,05$ ), СУП ДАД (16,5 [11,0; 22,0] мм рт. ст. и 10,0 [8,5; 17,3] мм рт. ст.,  $p=0,04$ ), вариабельности САД днём (36,0 [29,0; 43,0] мм рт. ст. и 25,0 [22,0; 38,0] мм рт. ст.,  $p=0,04$ ) [9, 11, 21, 22].

У женщин с АГ II степени в пременопаузальном периоде с дефицитом/недостаточностью витамина Д (подгруппа ИБ) установлен ряд достоверных корреляционных связей между: исходным уровнем 25(ОН)Д и среднедневным ДАД ( $R=-0,47$ ,  $p=0,02$ ), ИВ ДАД день ( $R=-0,49$ ,  $p=0,01$ ), средненочным ДАД ( $R=-0,43$ ,  $p=0,03$ ), ИВ ДАД ночь ( $R=-0,39$ ,  $p=0,05$ ), ИВ САД ночь ( $R=-0,42$ ,  $p=0,04$ ), среднесуточным ДАД ( $R=-0,49$ ,  $p=0,01$ ), ИВ ДАД сутки ( $R=-0,43$ ,  $p=0,03$ ) [10, 11].

Установлены достоверные корреляционные связи в подгруппе ИБ: между исходным значением АРП и ЭЗВД ( $R=-0,45$ ,  $p=0,03$ ), уровнем нитратов/нитритов ( $R=-0,39$ ,  $p=0,05$ ); между исходным уровнем нитратов/нитритов и ЭЗВД ( $R=0,54$ ,  $p=0,006$ ); в подгруппе ИБ: между исходным значением АРП и уровнем нитратов/нитритов ( $R=-0,42$ ,  $p=0,05$ ); между исходным уровнем нитратов/нитритов и ЭЗВД ( $R=0,58$ ,  $p=0,006$ ), а также влияние исходного уровня АРП на ЭЗВД ( $B=-0,027$ ,  $p=0,04$ ) [8, 18, 20].

3. У женщин с АГ II степени коррекция дефицита/недостаточности витамина Д приёмом холекальциферола в дозе 2000 МЕ в сутки в течение трёх месяцев приводит к достоверному повышению уровня 25(ОН)Д в плазме крови как в пременопаузальном периоде (подгруппа ИБ) – с  $19,3 \pm 8,5$  нг/мл до  $37,28 \pm 11,97$  нг/мл, ( $p=0,0001$ ), так и в раннем постменопаузальном периоде (подгруппа ИБ) – с  $18,2 \pm 9,5$  нг/мл до  $36,4 \pm 10,0$  нг/мл, ( $p=0,004$ ), позволяя достичь оптимального уровня 25(ОН)Д в плазме крови у 80% и у 76,2% женщин, соответственно [9, 10, 19].

4. У женщин с АГ II степени и дефицитом/недостаточностью витамина Д добавление холекальциферола к комбинированной антигипертензивной терапии (рамиприла с индапамидом) приводит к достоверному снижению АРП как в подгруппе ИБ ( $p=0,04$ ), так и в подгруппе ИБ ( $p=0,03$ ). Кроме того, после проведенной терапии и коррекции статуса витамина Д АРП стала достоверно ниже в подгруппе ИБ по сравнению с сопоставимой подгруппой ИА, без приёма холекальциферола – (0,73 [0,44; 0,94] нг/мл/ч и 1,0 [0,76; 1,58]



нг/мл/ч,  $p=0,002$ ), а также в подгруппе ПБ по сравнению с сопоставимой подгруппой ПА – (0,72 [0,45; 0,88] нг/мл/ч и 0,82 [0,74; 2,53] нг/мл/ч,  $p=0,04$ ). В динамику показателя АРП у женщин с АГ II степени достоверный вклад вносит приём холекальциферола:  $F=6,59$ ,  $p=0,01$  [8].

5. Проводимая комбинированная антигипертензивная терапия приводит к улучшению ЭЗВД, СРПВ, увеличению уровня нитратов/нитритов в плазме крови у всех обследованных женщин с АГ. Однако в подгруппе ПБ после восполнения дефицита/недостаточности витамина Д выявлена наименьшая частота встречаемости нарушенной ЭЗВД (14,3%) по сравнению с подгруппой ПА (39,7%,  $p=0,05$ ). Уровень нитратов/нитритов плазмы крови в подгруппе ПБ ( $24,8 \pm 6,5$  мкмоль/л) стал достоверно выше ( $p=0,014$ ) по сравнению с подгруппой ПА – ( $20,4 \pm 6,05$  мкмоль/л). СРПВ после терапии стала достоверно ниже в подгруппах с коррекцией статуса витамина Д в плазме крови – ИБ ( $p=0,03$ ) и ПБ ( $p=0,01$ ) по сравнению с подгруппами IA и ПА, соответственно. В подгруппе ПБ уровень АРП после терапии имел прямую корреляционную взаимосвязь со СРПВ ( $R=0,55$ ,  $p=0,01$ ) [2, 8, 14, 19].

После терапии в подгруппе ИБ установлена корреляционная связь между уровнем 25(ОН)Д в плазме крови и динамикой уровня нитратов/нитритов ( $R=0,41$ ,  $p=0,04$ ), динамикой АРП ( $R=-0,51$ ,  $p=0,009$ ); в подгруппе ПБ – между динамикой АРП и динамикой нитратов/нитритов ( $R=-0,52$ ,  $p=0,03$ ). Выявленные связи предполагают негативное влияние АРП на функцию эндотелия и значимость коррекции уровня 25(ОН)Д в плазме крови [8].

6. После терапии в подгруппе ИБ произошло улучшение ряда показателей СМАД: достоверное снижение СУП САД – с 15,0 [8,7; 24,0] мм рт. ст/ч до 10,0 [6,5; 14] мм рт. ст/ч, ( $p=0,006$ ), и ДАД – с 10,3 [5,6; 17,1] мм рт. ст/ч до 8 [6; 12] мм рт. ст/ч, ( $p=0,03$ ), ИВ ДАД ночью – с 12,5 [0,0; 25,0]% до 0 [0; 12,5]%, ( $p=0,03$ ), достоверное увеличение СИ ДАД ( $p=0,03$ ), с формированием нормального СИ ДАД, соответствующего категории *dippers* – с 48% до 81%, ( $p=0,02$ ). В подгруппе IA вышеуказанные показатели СМАД достоверно не изменились. Кроме того, показатели среднесуточных и среднедневных значений САД, вариабельность САД ночью были достоверно ниже в подгруппе ИБ по сравнению с подгруппой IA и составили 112 [106; 116] мм рт. ст. и 117 [112; 123] мм рт. ст., ( $p=0,04$ );  $114,8 \pm 8,3$  мм рт. ст. и  $120,6 \pm 8,8$  мм рт. ст., ( $p=0,03$ ); 12 [10; 14] мм рт. ст. и 15 [11; 18] мм рт. ст. ( $p=0,02$ ), соответственно. После восполнения дефицита/недостаточности витамина Д в подгруппе ИБ установлены корреляционные связи между уровнем 25(ОН)Д и показателями СМАД после терапии: ИВ САД сутки ( $R=-0,45$ ,  $p=0,02$ ); СУП САД ( $R=-0,46$ ,  $p=0,02$ ), АРП и СУП ДАД ( $R=0,42$ ,  $p=0,04$ ). Исходный уровень АРП влияет на СУП ДАД ( $B=0,06$ ,  $p=0,01$ ) [10, 11, 21, 22].

7. В подгруппе ПБ после терапии СУП ДАД достоверно снизилась – с 16,5 [11,0; 22,0] мм рт. ст. до 7,2 [4,8; 10,8] мм рт. ст. ( $p=0,0002$ ) и стала достоверно ниже ( $p=0,04$ ) по сравнению с подгруппой ПА – 12,0 [4,8; 10,8] мм рт. ст., где не получено достоверного уменьшения этого показателя ( $p=0,62$ ). Кроме того, в подгруппе ПБ по сравнению с подгруппой ПА после терапии были достоверно ниже значения среднесуточного ДАД ( $71,6\pm 5,7$  мм рт.ст. и  $75,0\pm 4,2$  мм рт. ст.,  $p=0,04$ ) и среднедневного ДАД ( $72,5$  [70,5; 77,5] мм рт. ст. и  $77,5$  [74,5; 80] мм рт. ст.,  $p=0,04$ ), ИВ ДАД сутки ( $18,8$  [9,4; 24,3]% и  $26,1$  [20,8; 41,5]%,  $p=0,03$ ). В подгруппе ПБ по сравнению с подгруппой ПА была достоверно выше динамика СУП ДАД ( $-12,47\pm 16,25$  мм рт. ст. и  $-0,10\pm 6,99$  мм рт. ст.,  $p=0,007$ ), динамика ИВ ДАД ночью ( $-22,61\pm 26,68\%$  и  $-7,5\pm 13,19\%$ ,  $p=0,02$ ), динамика вариабельности САД днём ( $-17,61\pm 13,15$  мм рт. ст. и  $-8,17\pm 9,06$  мм рт. ст.,  $p=0,03$ ), соответственно. СИ ДАД, соответствующий категории *dippers*, достоверно увеличился только в подгруппе ПБ – с 49,2% до 81%, ( $p=0,02$ ) [9, 11, 21, 22].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Женщинам с АГ II степени, находящимся в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах, рекомендуется определение уровня 25(ОН)Д в плазме крови с последующей коррекцией выявленного дефицита/недостаточности витамина Д [25].

2. Женщинам с АГ II степени и дефицитом/недостаточностью витамина Д в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах рекомендуется назначение холекальциферола в суточной дозе 2000 МЕ в течение трёх месяцев. Контроль терапии предполагает определение уровня 25(ОН)Д в плазме крови через три месяца [25].

3. Восполнение дефицита/недостаточности витамина Д у женщин с АГ в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах путём приёма холекальциферола на фоне проводимой комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей приём и-АПФ (рамприла) и тиазидоподобного диуретика (индапамида), позволяет улучшить функцию эндотелия, снизить АРП, СРПВ, показатели средних значений САД и ДАД за сутки и день, ИВ САД за сутки и день, вариабельности САД, СУП САД и ДАД, нормализует ИВ ДАД ночью, приводит к формированию нормального суточного профиля АД, соответствующего категории *dippers*, и таким образом способствует повышению эффективности назначенной антигипертензивной терапии [8, 9, 10, 11, 19, 21, 22].

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ****Статьи в научных журналах**

1. Дефицит кальция в фактическом рационе питания как фактор риска развития остеопороза у женщин различного возраста / В. В. Поворознюк, Л. В. Янковская, Н. И. Балацкая, Л. В. Кежун, И. В. Караулько, Е. Н. Кежун, К. В. Гончар // *Здравоохранение*. – 2012. – № 5. – С. 49–51.
2. Лечение артериальной гипертензии и вазомоторной дисфункции у женщин в пре- и постменопаузе: современные возможности контроля и лечения в амбулаторных условиях / И. В. Караулько, Л. В. Янковская, Л. В. Кежун, Н. П. Егорченко // *Кардиология в Беларуси*. – 2012. – № 6 (25). – С. 67–77.
3. Фактическое потребление с пищей макро- и микронутриентов жителями западного региона Беларуси / Л. В. Янковская, В. В. Поворознюк, Н. И. Балацкая, Л. В. Кежун, И. В. Караулько, С. Г. Амбрушкевич // *Здравоохранение*. – 2012. – № 2. – С. 48–52.
4. Vitamin D deficiency/insufficiency among residents of the Western Region of Belarus suffering from cardiovascular pathology / V. A. Snezhitskiy, L. V. Yankovskaya, V. V. Povoroznyuk, N. I. Balatska, S. A. Lyalikov, L. V. Kezhun, I. V. Karaulko // *Standardy Med. Pediatria*. – Warszawa, 2012. – № 5, т. 9. – S. 577–582.
5. Кежун, Л. В. Особенности суточного профиля артериального давления у женщин до менопаузы и в раннем постменопаузальном периоде / Л. В. Кежун // *Лечеб. дело*. – 2013. – № 6 (34). – С. 43–48.
6. Кежун, Л. В. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и витамина D в развитии артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальном периоде / Л. В. Кежун, Л. В. Янковская // *Журн. ГрГМУ*. – 2013. – № 1 (41). – С. 14–17.
7. Показатели функции эндотелия и уровня витамина D у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузальном периоде / Л. В. Янковская, Л. В. Кежун, В. В. Поворознюк, Н. И. Балацкая // *Проблемы остеологии*. – 2013. – № 1, т. 16. – С. 71–72.
8. Кежун, Л. В. Активность ренина плазмы, функция эндотелия и статус витамина D у женщин с артериальной гипертензией в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах / Л. В. Кежун, Л. В. Янковская // *Журн. ГрГМУ*. – 2014. – № 4 (48). – С. 37–42.
9. Кежун, Л. В. Суточный профиль артериального давления при восполнении дефицита/недостаточности витамина D у женщин с артериальной гипертензией в раннем постменопаузальном периоде / Л. В. Кежун, Л. В. Янковская, С. А. Ляликов, М. Н. Курбат // *Журн. ГрГМУ*. – 2014. – № 3. – С. 112–116.

10. Янковская, Л. В. Восполнение дефицита/недостаточности витамина D и показатели суточного мониторирования артериального давления у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузальном периоде / Л. В. Янковская, Л. В. Кежун // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 5 (36). – С. 60–69.

11. Yankovskaya, L. V. Correction of vitamin D deficiency and assessment of 24-hour blood pressure parameters in perimenopausal women with arterial hypertension / L. V. Yankovskaya, L. V. Kezhun // Med. Rodzinna. – 2014. – № 3. – S. 278–290.

### **Статьи в научных сборниках и материалах конференций**

12. Янковская, Л. В. Встречаемость факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у постменопаузальных женщин с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская, Л. В. Кежун, И. В. Караулько // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы VI Междунар. конф., Витебск, 19-20 мая 2011 г. / ВГМУ ; редкол.: А. Г. Мрочек [и др.]. – Витебск, 2011. – С. 100–104.

13. Кежун, Л. В. Состояние функции эндотелия сосудов у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузальном периоде / Л. В. Кежун, Л. В. Янковская // Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Витебск, 23 нояб. 2012 г. / ВГМУ ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2012. – С. 97–99.

14. Кежун, Л. В. Содержание кальция, витамина D и состояние функции эндотелия у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузальном периоде / Л. В. Кежун, Л. В. Янковская // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы VII Междунар. конф., Витебск, 23-24 мая 2013 г. / ВГМУ ; редкол.: И. Э. Адзериho [и др.]. – Витебск, 2013. – С. 186–190.

15. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия / Л. В. Янковская, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат, Л. В. Кежун // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. А. П. Солодкова, Витебск, 23 мая 2014 г. / ВГМУ ; редкол.: И. М. Прищепа [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 103–105.

16. Взаимосвязь функции эндотелия сосудов с показателями кальций-фосфорного обмена у женщин с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская, В. А. Снежицкий, С. А. Ляликов, Н. С. Слободская, Л. В. Кежун // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию со дня рождения Аринчина Н. И. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «ГрГМУ» ; [отв. ред. В. В. Зинчук]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 338–342.

17. Встречаемость факторов риска у лиц с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская, Н. С. Слободская, Л. В. Кежун, А. Г. Гуж, Н. С. Парманчук, Д. А. Соловьева // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., [Гродно], 23 янв. 2014 г. / [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), В. В. Зинчук, М. Н. Курбат]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 269–270.

18. Кежун, Л. В. Дисфункция эндотелия и активность ренина плазмы у женщин перименопаузального периода с артериальной гипертензией / Л. В. Кежун, Л. В. Янковская, В. Р. Шулика // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., [Гродно], 23 янв. 2014 г. / [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), В. В. Зинчук, М. Н. Курбат]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 106–107.

19. Кежун, Л. В. Коррекция дефицита/недостаточности витамина D у женщин с артериальной гипертензией до менопаузы и в раннем постменопаузальном периоде / Л. В. Кежун, Л. В. Янковская // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / БГМУ ; редкол. : А. В. Сикорский [и др.]. – Минск : ГУ «РНМБ», 2014. – Вып. 4. – С. 106–108.

20. Янковская, Л. В. Дисфункция эндотелия, показатели липидограммы и активность ренина плазмы у женщин с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская, Л. В. Кежун // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию со дня рождения Аринчина Н. И. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «ГрГМУ» ; [отв. ред. В. В. Зинчук]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 335–338.

21. Кежун, Л. В. Активность ренина плазмы и скорость утреннего подъема артериального давления у женщин с артериальной гипертензией в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах при коррекции статуса витамина D / Л. В. Кежун, Л. В. Янковская // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / ГрГМУ ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно, 2015. – Ч. 1. – С. 267–271.

22. Кежун, Л. В. Динамика вариабельности артериального давления у женщин с артериальной гипертензией в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах при коррекции статуса витамина D / Л. В. Кежун, Л. В. Янковская // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / ГрГМУ ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно, 2015. – Ч. 1. – С. 272–273.

#### **Тезисы докладов**

23. Kezhun, L. V. Calcium and vitamin D intake by perimenopausal women with arterial hypertension / L. V. Kezhun, L. V. Yankovskaya // 5-th central

European Congress on osteoporosis and osteoarthritis. 17-th Congress of the polish osteoarthrology society and polish foundation of osteoporosis, Poland, Krakow, 20-21 sept. – Krakow, 2013. – Vol. 15. – P. 114–115.

24. Consumption of several macro- and microelements, vitamin D by perimenopausal age females with arterial hypertension / L. V. Kezhun, L. V. Yankovskaya, V. V. Povoroznyuk, N. I. Balatska // Gastroenterol. ir hepatol. – 2014. – № 1 (8). – P. 13.

### **Инструкция по применению**

25. Метод использования холекальциферола в комплексной терапии артериальной гипертензии у женщин в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах для коррекции дефицита/недостаточности витамина Д : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17.10.2014 регистр. № 099-0914 / авт.: Л. В. Янковская, С. А. Ляликов, М. Н. Курбат, Н. С. Слободская, Л. В. Кежун ; Учреждение-разработчик : УО «ГрГМУ». – Гродно, 2014. – 7 с.

## РЕЗЮМЕ

**Кежун Людмила Васильевна**

**Влияние холекальциферола на показатели функции эндотелия, суточного профиля артериального давления у женщин с артериальной гипертензией в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах**

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия (АГ), витамин Д, менопауза, дисфункция эндотелия, активность ренина плазмы, суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

**Цель:** повышение эффективности комплексной патогенетической терапии АГ у женщин в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах путем коррекции дефицита/недостаточности витамина Д, дисфункции эндотелия и выявленных нарушений показателей СМАД.

**Методы исследования:** клинические, анкетно-опросный, инструментальные, лабораторные, статистические.

**Результаты исследования и их новизна.** Дана характеристика потребления кальция, фосфора и витамина Д с продуктами питания, содержания кальция и фосфора в крови и моче, уровня 25(ОН)Д в плазме крови, показателей СМАД и суточного профиля АД, функционального состояния эндотелия и эластичности сосудистой стенки, активности ренина плазмы; дано обоснование к проведению комплексной патогенетической терапии с включением холекальциферола у женщин с АГ II степени и дефицитом/недостаточностью витамина Д в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах. Установлено, что проведенная в течение трёх месяцев комплексная терапия приводит к оптимизации уровня витамина Д и снижению активности ренина плазмы, скорости распространения пульсовой волны, улучшению функции эндотелия, показателей СМАД и формированию нормального суточного профиля АД, соответствующего категории *dippers*, с наибольшей динамикой по суточному индексу диастолического АД, особенно у женщин в раннем постменопаузальном периоде.

**Рекомендации по использованию:** результаты диссертационной работы могут быть использованы терапевтами, кардиологами стационаров и поликлиник Республики Беларусь.

**Область применения:** кардиология, терапия.

## РЭЗІЮМЭ

**Кежун Людміла Васільеўна**

**Уплыў холекальцыферолу на паказчыкі функцыі эндатэлію, сутачнага профілю артэрыяльнага ціску ў жанчын з артэрыяльнай гіпертэнзіяй у прэменапаўзальным і раннім постменапаўзальным перыядах**

**Ключавыя словы:** артэрыяльная гіпертэнзія (АГ), вітамін Д, менапаўза, дысфункцыя эндатэлію, актыўнасць рэніну плазмы, сутачнае манітарыраванне артэрыяльнага ціску (СМАЦ).

**Мэта:** павышэнне эфектыўнасці комплекснай патагенетычнай тэрапіі АГ у жанчын у прэменапаўзальным і раннім постменапаўзальным перыядах шляхам карэкцыі дэфіцыту/недастатковасці вітаміну Д, дысфункцыі эндатэлію і выяўленых парушэнняў паказчыкаў СМАЦ.

**Метады даследавання:** клінічныя, анкетна-апытальныя, інструментальныя, лабараторныя, статыстычныя.

**Вынікі даследавання і іх навізна.** Дадзена характарыстыка спажывання кальцыю, фосфару і вітаміну Д з прадуктамі харчавання, утрымання кальцыю і фосфару ў крыві і мачы, узроўню 25(ОН)Д у плазме крыві, паказчыкаў СМАЦ і сутачнага профілю АЦ, функцыянальнага стану эндатэлію і эластычнасці сасудзістай сценкі, актыўнасці рэніну плазмы; дадзена абгрунтаванне да правядзення комплекснай патагенетычнай тэрапіі з уключэннем холекальцыферолу ў жанчын з АГ II ступені і дэфіцытам/недастатковасцю вітаміну Д у прэменапаўзальным і раннім постменапаўзальным перыядах. Высветлена, што праведзеная на працягу трох месяцаў комплексная тэрапія прыводзіць да аптымізацыі ўзроўню вітаміну Д і зніжэння актыўнасці рэніну плазмы, хуткасці распаўсюджвання пульсавай хвалі, паляпшэнню функцыі эндатэлію, паказчыкаў СМАЦ і фарміравання нармальнага сутачнага профілю АЦ, адпаведнага катэгорыі *dippers*, з найбольшай дынамікай па суткавым індэксе дыясталічнага АЦ, асабліва ў жанчын у раннім постменапаўзальным перыядзе.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** вынікі дысертацыйнай працы могуць быць выкарыстаны тэрапеўтамі, кардыёлагамі стацыянараў і паліклінік Рэспублікі Беларусь.

**Галіна ўжывання:** кардыялогія, тэрапія.



## SUMMARY

**Kezhun Liudmila Vasilyevna**

**Effect of cholecalciferol on indices of endothelial function, circadian blood pressure profile in women with arterial hypertension in premenopausal and early postmenopausal periods**

**Key words:** arterial hypertension (AH), vitamin D, menopause, endothelial dysfunction, plasma rennin activity, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

**Aim:** to improve efficiency of complex pathogenetic therapy of AH in premenopausal and early postmenopausal women by correcting vitamin D deficiency/insufficiency, endothelial dysfunction and detected abnormal ABPM values.

**Methods:** clinical methods, questionnaire survey, instrumental methods, laboratory methods, statistics.

**Results and their novelty.** We assessed calcium, phosphorus and vitamin D consumption with foods; calcium and phosphorus contents in blood and urine; serum 25(OH)D level; ABPM and circadian blood pressure profile values; functional state of endothelium and vascular wall elasticity; plasma rennin activity in women with AH stage II and vitamin D deficiency/insufficiency in premenopausal and early postmenopausal periods. Complex pathogenetic therapy including cholecalciferol in this category of patients was substantiated. It was established that the conducted three-month complex therapy resulted in optimization of vitamin D level, decrease in rennin plasma activity and pulse wave velocity, improvement of endothelial function, ABPM values as well as normalization of the dipper circadian blood pressure profile with the highest dynamics of DBP daily index especially in women in early postmenopausal period.

**Recommendations for use:** results of the thesis research can be used by primary care physicians, cardiologists of in-patient and out-patient clinics of the Republic of Belarus.

**Area of application:** cardiology, internal medicine.

Научное издание

**Кежун Людмила Васильевна**

**ВЛИЯНИЕ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ  
ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ, СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО  
ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ  
В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ И РАННЕМ  
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ**

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

Подписано в печать 30.04.2015.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Ризография.  
Усл.-печ. л. **1,40**. Уч.-изд. л. **1,42**. Тираж **80** экз. Заказ **53**.

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

Репозиторий БГМУ

Репозиторий БГМУ