

Е. В. Болотова¹, В. В. Являнская^{1,2}, А. В. Дудникова²**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С УРОВНЕМ ВИТАМИНА D
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ДИСФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК**¹ Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4;² Краевая клиническая больница № 2, 350012, Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2, e-mail: rahill_de_novo@mail.ru

Цель исследования — анализ факторов, ассоциированных с уровнем витамина D у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек. В исследование были включены 338 пациентов с ХОБЛ I–II степени тяжести (66,9% — мужчины, средний возраст — 69,4±6,1 года, средний стаж болезни — 18,5±4,1 года; 33,1% — женщины, средний возраст — 64,8±7,3 года, средний стаж болезни — 12,1±5,1 года). У всех пациентов была диагностирована хроническая болезнь почек I–II стадии. Помимо общеклинических исследований, у всех пациентов оценивали потенциальные факторы риска развития дефицита витамина D. В ходе множественной регрессии с пошаговым включением признаков были выявлены факторы, вносящие достоверный вклад в формирование уровня витамина D у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек: частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес (3 (2–4), $\beta=-0,932$, $p=0,003$), индекс курящего человека (44 (15–87), $\beta=-0,038$, $p=0,006$), уровень фибриногена (5 (3–7), $\beta=-0,413$, $p=0,016$), СКФ (74,9 (68,4–89), $\beta=-0,119$, $p=0,041$), инсоляция (94,5 (38,5–152), $\beta=0,026$, $p=0,0008$), сумма баллов по шкале GDS (9 (8–11), $\beta=-0,536$, $p=0,014$). R^2 для данной модели составил 0,87. ИМТ вносил достоверный вклад в формирование уровня витамина D на этапе включения в многофакторный анализ, но при включении в анализ показателей инсоляции связь ослабевала и полностью исчезала при включении значений индекса курящего человека. Показатель $ОФВ_1$ не продемонстрировал влияния на формирование уровня витамина D у больных с данной патологией.

Ключевые слова: дефицит витамина D, факторы риска, хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция почек

В настоящее время плеiotропный эффект витамина D рассматривают, наряду с влиянием на фосфорно-кальциевый обмен, ввиду большого числа данных, указывающих на достоверную значимость дефицита данного микронутриента в формировании ряда патологий [4, 9, 21]. Опубликован ряд работ, посвященных структуре факторов риска развития дефицита витамина D, где основопола-

гающими стали ИМТ, курение, физическая активность и инсоляция [11, 15]. Вместе с тем, данные исследования проводили на популяции здоровых людей, что не позволяет в полной мере экстраполировать результаты на пациентов с заболеваниями, сопровождающимися снижением уровня витамина D, в том числе лиц пожилого возраста. В этой связи немаловажный интерес представляют больные ХОБЛ. Известно, что данная патология относится к «заболеваниям второй половины жизни» и занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности лиц пожилого возраста [22]. Кроме того, известно, что ХОБЛ имеет широкий спектр коморбидной патологии и, по разным данным, в 22–52% случаев сочетается с дисфункцией почек [24]. Все вышесказанное может вносить определенный вклад в формирование дефицита уровня витамина D у данной группы пациентов, что, в свою очередь, ухудшает прогноз. Поэтому целью нашего исследования стал анализ факторов, ассоциированных с уровнем витамина D у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек.

Материалы и методы

В исследование включены 338 пациентов с ХОБЛ I–II степени тяжести (66,9% — мужчины, средний возраст — 69,4±6,1 года, средний стаж болезни — 18,5±4,1 года; 33,1% — женщины, средний возраст — 64,8±7,3 года, средний стаж болезни — 12,1±5,1 года), находившихся на обследовании и лечении в ГБУЗ «ККБ № 2» Краснодара. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD (2014) [22]. У всех пациентов была диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП) I–II стадии согласно рекомендациям KDIGO (2013 г.) [14].

Помимо общеклинических исследований, всем пациентам проводили спирометрию с определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду манёвра (ОФВ₁). По результатам представленной медицинской документации учитывали число обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес, рассчитывали индекс курящего человека (ИКЧ) по формуле: число сигарет, выкуриваемых в день × стаж курения (годы)/20. Рассчитывали ИМТ по формуле Кетле (кг/м²): значение <18,5 кг/м² расценивали как дефицит массы тела, 18,5–24,9 кг/м² — как норму, избыточную массу тела классифицировали при ИМТ 25–29,9 кг/м², ожирение I степени — при ИМТ 30–34,9 кг/м², ожирение II степени — при ИМТ 35–39,9 кг/м², ожирение III степени — при ИМТ 40 кг/м² и более.

Для диагностики ХБП всем пациентам рассчитывали СКФ по формуле *СКД-EPI*, проводили исследование уровня альбуминурии с расчетом альбумин-креатининового соотношения (Ал/Кр) [14]. Для уточнения степени выраженности системного воспаления исследовали число лейкоцитов крови, уровни фибриногена, С-РБ, нормальными значениями считали 4–11·10⁹/л, 2–4 г/л, <5 мг/л соответственно.

Наличие депрессивного расстройства диагностировали с помощью клинического интервью, Гериатрической шкалы депрессии (*Geriatric Depression Scale, GDS-15*), включающей 15 вопросов. Нормальными считали показатели 0–4 балла, легкая депрессия — 5–7 баллов, умеренная депрессия — 8–11 баллов, тяжелая депрессия — 12–15 баллов.

Липидный статус пациентов оценивали путем определения уровня общего холестерина (ОХС) крови, нормальными значениями считали его уровень ниже 4,5 ммоль/л. Для учета степени коморбидности всем пациентам рассчитывали индекс Чарльсона (ИЧ).

Инсоляцию оценивали путем опроса пациентов, в ходе которого предлагалось оценить время ежедневного пребывания на солнце в предшествующие 6 нед в часах, далее показатели суммировали и умножали на коэффициент, характеризующий площадь тела, закрытого одеждой (0,1 — практически все тело; 0,25 — более чем 50%; 0,5 — 50%; 0,75 — менее 50%). В связи с этим забор крови для определения уровня витамина D (25(OH)D) проводили в летне-осенние месяцы (июнь–сентябрь) после не менее чем 6 нед прерывающих солнечных дней.

У всех пациентов путем опроса оценивали уровень образования и для включения в многофакторную регрессию проводили балльную градацию: 1 — неполное среднее, 2 — среднее школьное, 3 — среднее специальное, 4 — высшее.

Критериями невключения являлись темный цвет кожи пациентов; острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование и в предшествующие 6 нед; активный гепатит и декомпенсированный цирроз печени; острый инфаркт миокарда; аутоиммунные заболевания почек; онкологические заболевания; патологии, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции; гранулематозные заболевания; любые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; прием препаратов, влияющих на уровень витамина D (противосудорожные, антиретровирусные, холестирамин, системные глюкокортикостероиды, противогрибковые препараты); прием препаратов кальция и витамина D в течение 6 предшествующих месяцев; отказ от участия в исследовании.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы Excel 2013, пакета прикладных программ Med Calc for Windows (версия 17.4). Оценку характера распределения производили с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее значение ± стандартное отклонение) при параметрическом распределении, медианы и интерквартильных интервалов (Me ($p_{25}–p_{75}$)) при непараметрическом распределении, для качественных признаков в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок. Факторы риска снижения уровня витамина D пошагово включали в множественную логистическую регрессию для определения достоверных независимых предикторов формирования его сниженного уровня у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП. Фактор считали достоверно значимым при достигнутом $p < 0,05$.

До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (15 декабря 2015 г., № 39).

Результаты и обсуждение

ХОБЛ легкого течения диагностировали у 31,9% (108 чел.), ХОБЛ среднетяжелого течения — у 68,1% (230 чел.). В табл. 1 представ-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ и ранними стадиями ХБП, n=338

Показатель	Уровень, Me (25–75p)
Возраст, лет	69 (67–78)
ОФВ ₁ , %	68 (62–78)
Обострения ХОБЛ, число в год	3 (2–4)
ИКЧ, пачка/лет	44 (15–87)
ИМТ, кг/м ²	32,1 (28,6–39,1)
С-РБ, мг/л	5 (3–8)
Фибриноген, г/л	5 (3–7)
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,1 (5,2–9,6)
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	74,9 (68,4–89)
Ал/Кр, мг/моль	2,6 (0,8–5,8)
Баллы по шкале GDS-15	9 (8–11)
Общий холестерин, ммоль/л	6,7 (4,6–7,2)
Индекс Чарльсона	5 (3–6)
Образование	3 (3–4)
Инсоляция	94,5 (38,5–152)
Витамин D, нг/мл	16,8 (13,9–26,8)

лены исходные характеристики обследуемых пациентов.

В ходе множественной регрессии с пошаговым включением признаков были выявлены факторы, вносящие достоверный вклад в формирование уровня витамина D у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек: частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес, ИКЧ, уровень фибриногена и СКФ, инсоляция, сумма баллов по шкале GDS (табл. 2). R² для данной модели составил 0,87, что говорит о высокой прогностической значимости модели.

Частота обострений ХОБЛ в нашем исследовании продемонстрировала статистически значимый вклад в формирование уровня витамина D в противовес показателю ОФВ₁, значимость ко-

торого нивелировалась при включении в регрессию частоты обострений. Объяснением подобной зависимости в первую очередь могут служить патофизиологические механизмы действия витамина D, включающие его влияние на иммунные реакции, противовоспалительный эффект и положительное воздействие на силу дыхательной мускулатуры [8]. Кроме того, причиной взаимосвязи уровня витамина D с частотой обострений может являться прием системных глюкокортикостероидов, используемых в терапии обострений ХОБЛ, а также вынужденное ограничение инсоляции, нарушение питания и физической активности, часто сопровождающие обострения ХОБЛ.

Относительно данной взаимосвязи в зарубежной литературе последних лет представлено небольшое число исследований, результаты которых неоднозначны. Недавно проведенный метаанализ, включавший пять исследований с общей численностью около 300 пациентов, не выявил достоверной зависимости между рассматриваемыми величинами [25]. В другой работе при обследовании больных ХОБЛ, ранжированных в зависимости от степени снижения уровня витамина D, была найдена тенденция к увеличению частоты обострений ХОБЛ относительно тяжести дефицита витамина D, но статистического подтверждения теория не нашла [19]. Полярные результаты были получены в исследовании А. Malinowski и соавт., где была выявлена достоверная зависимость частоты обострений ХОБЛ от уровня витамина D, но преимущественно у пациентов с тяжелым дефицитом данного нутриента [17].

Депрессивные расстройства различной степени тяжести в ходе нашего исследования были выявлены у большинства обследуемых пациентов по результатам суммы баллов по шкале GDS-15. Нормальные значения имели 6,2% (21) пациентов, критериям легкой депрессии соответствовали

Таблица 2

Факторы, оказывающие наибольшее влияние на формирование уровня витамина D у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек, n=338

Признак	β	Стандартная ошибка	t-Критерий Стьюдента	p
Обострения ХОБЛ, число в год	-0,932	0,307	-3,035	0,003
ИКЧ, пачка/лет	-0,038	0,0135	-2,807	0,006
Фибриноген, г/л	-0,413	0,169	-2,449	0,016
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	0,119	0,058	2,067	0,041
Баллы по шкале GDS-15	-0,536	0,215	-2,490	0,0145
Инсоляция	0,026	0,008	3,468	0,0008

16,3% (55) пациентов, основная часть — 73,4% (248) пациентов — имели симптомы умеренной депрессии, суммарному баллу тяжелой депрессии соответствовали 4,1% (14) человек. Данный факт можно объяснить достаточно высоким средним возрастом обследуемых пациентов, что соотносится с рядом опубликованных исследований, демонстрирующих значимую долю распространенности тревожно-депрессивных расстройств у пожилого населения [3]. С другой стороны, согласно современным данным, тревожно-депрессивные расстройства являются системным проявлением ХОБЛ [16]. Взаимосвязь данных расстройств и уровня витамина *D* у пациентов с ХОБЛ описана в ряде исследований, где, помимо указаний на более низкую инсоляцию и нарушения питания, характерные для данной группы пациентов, в качестве патофизиологической основы рассматривается наличие рецепторов к витамину *D* в головном мозге и его способность синтезировать 1- α -гидроксилазу, участвующую в финальном превращении неактивного витамина *D* в активную фракцию. Это позволяет говорить о двусторонней зависимости данных величин и возможности терапевтического контроля [7].

СКФ у пациентов в нашем исследовании стала еще одним фактором, независимо ассоциирующимся с уровнем витамина *D*, хотя, по данным литературы, основной патофизиологический механизм (уменьшение числа функционирующих нефронов, приводящее к дефициту 1- α -гидроксилазы) реализуется на более поздних стадиях дисфункции почек [6]. Объяснением полученных данных может служить повышение уровня фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23), фиксируемое, по данным литературы, с ранних стадий ХБП [23]. Это, в свою очередь, снижает экспрессию 1- α -гидроксилазы и увеличивает экспрессию 24-гидроксилазы, что препятствует конечной конверсии неактивной формы витамина *D* и, в результате, также вносит свой вклад в формирование более низкого уровня витамина *D* у лиц без нарушения функции почек.

Статистически значимую взаимосвязь с уровнем витамина *D* в нашем исследовании показал уровень фибриногена, традиционно рассматриваемый, наряду со значениями С-РБ и лейкоцитов, в качестве маркера воспаления. Данные литературы по этому вопросу неоднозначны. Так, в британском исследовании, включавшем 6 538 пациентов, была выявлена ассоциация уровня витамина *D* и значений фибриногена у пациентов 45 лет без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [12].

Но с введением поправок на пол данная связь ослабевала и при корректировке на ИМТ полностью исчезала. В другом исследовании также были получены схожие данные в виде взаимосвязи показателей уровня витамина *D* и фибриногена, она была выявлена у пациентов с наиболее низкими значениями витамина *D* и ослабевала с нормализацией показателей, а в модели множественной регрессии при введении поправки на окружность талии полностью исчезала [5]. Фибриноген является неспецифическим белком, который можно рассматривать в качестве маркера свертывания крови [2]. В связи с этим, его взаимосвязь с уровнем витамина *D* возможно объяснить как прокоагулянтным действием витамина *D*, так и в качестве «белка острой фазы», высокие значения которого при ХОБЛ обусловлены персистирующим воспалением.

В качестве потенциального предиктора формирования уровня витамина *D* в многофакторный анализ нами был включен ИМТ, который многими исследователями рассматривается как один из наиболее значимых факторов риска снижения уровня витамина *D* [18, 20]. Так, в недавно проведенном популяционном норвежском исследовании, посвященном структуре факторов риска дефицита витамина *D*, высокая значимость ИМТ объяснялась менее подвижным образом жизни пациентов с ожирением и, соответственно, меньшей инсоляцией, а также отрицательным влиянием лептина на активность 1- α -гидроксилазы [15]. Нормальные значения ИМТ в нашем исследовании имели 12,1% (41) больных ХОБЛ, избыточную массу тела — 24,3% (82), ожирение I степени диагностировано у 28,4% (96), II степени — у 32,5% (110), III степени — у 2,7% (9). Более 50% пациентов имели значения ИМТ, соответствующие ожирению различной степени выраженности, чем можно объяснить наличие достоверной значимости фактора на этапе включения в многофакторную регрессию. При включении в анализ показателей инсоляции связь ослабевала и полностью исчезала при включении значений ИКЧ. Полученные результаты могут быть обоснованы выявленной в нашем исследовании достоверной разницей в показателях ИКЧ между данными группами ($17,21 \pm 3,8$ vs $56,84 \pm 12,8$; $\rho = 0,003$).

Инсоляция — важный источник витамина *D* в организме и, соответственно, общепризнанный фактор риска его снижения [10]. Пребывание на солнце 5–30 мин в дневное время (с 10 до 15 ч), по крайней мере 2 раза в неделю, достаточно для синтеза 15–20 тыс. МЕ витамина *D*

в коже [10]. Инсоляция пациентов в нашем исследовании значимо превышала указанные показатели и вносила достоверный вклад в формирование уровня витамина *D*. Подобную зависимость можно объяснить преобладанием старшей возрастной группы в исследуемой популяции. Доказано, что у людей старше 70 лет синтез витамина *D* в коже снижается более чем на 80%. Также важным аспектом является длительный стаж курения у пациентов нашей группы. Исследования последних лет показали, что производные основного метаболита сигаретного дыма — натфалана, такие как тетралоны, могут ингибировать активность митохондриальной *CYP27A1*, участвующей в превращении неактивного *D*₂-гормона в витамин *D*₃ [1]. Этим также объясняется полученная в нашем исследовании статистическая значимость ИКЧ в формировании уровня витамина *D*, что согласуется с работами зарубежных авторов [13].

Таким образом, совокупность факторов риска, таких как ИКЧ, инсоляция, уровень фибриногена, частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес, тревожно-депрессивные расстройства и СКФ, вносит наиболее значимый вклад в формирование дефицита витамина *D* уже на ранних стадиях ХОБЛ, что может иметь негативное прогностическое значение, связанное с ухудшением контроля заболевания и повышенной смертностью. В целом исследования по этой теме неоднозначны, а полученные результаты можно считать лишь предварительными. Необходимо дальнейшее изучение механизмов развития дефицита витамина *D* при ХОБЛ, а также взаимосвязи уровня данного нутриента и тяжести заболевания, что, возможно, позволит оптимизировать тактику ведения больных ХОБЛ с различными системными проявлениями.

Выводы

Наиболее высокую прогностическую значимость в формировании уровня витамина *D* у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек показали такие факторы, как частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес, стаж и интенсивность курения, уровень фибриногена, СКФ, инсоляция, сумма баллов по шкале GDS, отражающая уровень тревожно-депрессивных расстройств. Показатели ОФВ₁ и ИМТ не влияют на формирование уровня витамина *D* у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Aboraira A.S., Makowski B., Bahja A. et al.* Synthesis and CYP24A1 inhibitory activity of (E)-2-(2-substituted benzylidene)- and 2-(2-substituted benzyl)-6-methoxy-tetralones // *Europ. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. № 10. P. 4427–4434. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.001>.
2. *Aihara K., Azuma H., Akaike M. et al.* Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice // *Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. № 34. P. 35798–35802. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M404865200>.
3. *Brody D.J., Pratt L.A., Hughes J.P.* Prevalence of Depression Among Adults Aged 20 and Over: United States, 2013–2016 // *NCHS.* 2018. Vol. 303. P. 1–8.
4. *Cheng Q., Du Y., Hong W. et al.* Factors associated to serum 25-hydroxyvitamin D levels among older adult populations in urban and suburban communities in Shanghai, China // *BMC Geriatr.* 2017. Vol. 17. № 1. P. 246. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0632-z>.
5. *De Oliveira C., Biddulph J.P., Hirani V. et al.* Vitamin D and inflammatory markers: cross-sectional analyses using data from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) // *J. Nutr. Sci.* 2017. Vol. 12. № 6. P. e1. doi: <https://doi.org/10.1017/jns.2016.37>.
6. *Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E.* Vitamin D // *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005. Vol. 289. № 1. P. F8–28. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004>.
7. *Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N. et al.* Newclues about vitamin d functions in the nervous system // *Trends Endocr. Metab.* 2002. Vol. 13. № 3. P. 100–105.
8. *Herr C., Greulich T., Kocuzilla R.A. et al.* The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer // *Resp. Res.* 2011. Vol. 12. № 1. P. 31. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-31>.
9. *Herrmann M., Farrell C.L., Pusceddu I. et al.* Assessment of vitamin D status — A changing landscape // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017. Vol. 55. P. 3–26. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0264>.
10. *Holick M.F.* Vitamin D deficiency // *Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 3. P. 266–281. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
11. *Hopkinson N.S., Li K.W., Kehoe A. et al.* Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87. № 2. P. 385–389. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.2.385>.
12. *Hyppönen E., Berry D., Cortina-Borja M. et al.* 25-Hydroxyvitamin D and pre-clinical alterations in inflammatory and hemostatic markers: a cross sectional analysis in the 1958 British Birth Cohort // *PLoS One.* 2010. Vol. 5. № 5. P. e10801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010801>.
13. *Kassi E.N., Stavropoulos S., Kokkoris P. et al.* Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males // *Hormones (Athens).* 2015. Vol. 14. № 2. P. 245–250. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1521>.
14. *KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Kidney Int.* 2013. Vol. 84. Suppl. № 3. P. 622–623. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.37>.
15. *Larose T.L., Chen Y., Camargo C.A. Jr et al.* Factors associated with vitamin D deficiency in a Norwegian population: the HUNT Study // *J. Epidem. Commun. Hlth.* 2014. Vol. 68. № 2. P. 165–170. <https://doi.org/10.1136/jech-2013-202587>.
16. *Malakouti S.K., Fatollahi P., Mirabzadeh A. et al.* Reliability, validity and factor structure of the GDS-15 in Iranian elderly // *Int. J. Geriatr. Psychiat.* 2006. Vol. 21. P. 588–593. <https://doi.org/10.1002/gps.1533>.
17. *Malinovsky A., Masoero M., Bellocchia M. et al.* Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients // *Resp. Res.* 2014. Vol. 15. P. 131. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0131-0>.
18. *Monache D.S., Di Fulvio P., Iannetti E. et al.* Body mass index represents a good predictor of vitamin D status in women

independently from age // *Clin. Nutr.* 2018. P. S0261–5614 (18) 30089-X. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.024>. Электронный ресурс: код доступа [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29530546>].

19. Puhan M.A., Siebeling L., Frei A. et al. No association of 25-hydroxyvitamin D with exacerbations in primary care patients with COPD // *Chest*. 2014. Vol. 145. № 1. P. 37–43. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1296>.

20. Oussedik-Lehtihet S., Haouichat C., Hammoumraoui N. et al. Hypovitaminosis D and Its Associated Factors in North Algerian Postmenopausal Women: Results of a Cross-Sectional Study // *J. Nutr. Metab.* 2017. 9032141. <https://doi.org/10.1155/2017/9032141>. Электронный ресурс: код доступа <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748113/>.

21. Pilz S., Grübler M., Gaksch M. et al. Vitamin D and Mortality // *Anticancer Res.* 2016. Vol. 36. P. 1379–1387.

22. Report GOLD: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.org>. January, 2015.

23. Seiler S., Heine G.H., Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2009. Vol. 114. Suppl. P. S34–42. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.405>.

24. Yoshizawa T., Okada K., Furuichi S. et al. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015. Vol. 10. P. 1283–1289. <https://doi.org/10.2147/COPD.S80673>.

25. Zhu M., Wang T., Wang C. et al. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol. 11. P. 2597–2607. <https://doi.org/10.2147/COPD.S101382>.

Поступила в редакцию 23.04.2018

После доработки 10.07.2018

Принята к публикации 18.07.2018

Adv. geront. 2019. Vol. 32. № 1–2. P. 102–107

E. V. Bolotova¹, V. V. Yavlyanskaya^{1,2}, A. V. Dudnikova²

THE FACTORS ASSOCIATED WITH VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH RENAL DYSFUNCTION

¹ Kuban State Medical University, 4 Sedina str., Krasnodar 350063; ² Regional Clinical Hospital № 2, 6/2 Krasnyh partizan str., Krasnodar 350012, e-mail: rahill_de_novo@mail.ru

The goal of study was to find factors associated with vitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and early stages of kidney dysfunction. The study included 338 patients with 1–2 COPD stages (66,9% of men, mean age was 69,4±6,1 years, mean COPD duration was 18,5±4,1 years); 33,1% of women (mean age 64,8±7,3 years, mean COPD duration was 12,1±5,1 years). All patients were diagnosed with 1–2 stages of chronic kidney disease (CKD). In addition to general clinical examination, potential risk factors for vitamin D deficiency were assessed. During multiple regression with step-by-step inclusion method the following factors showed a significant contribution to the formation of vitamin D levels in patients with COPD and early stages of renal dysfunction: the frequency of exacerbations of COPD in the preceding 12 months (3 (2–4), $\beta=-0,932$, $p=0,003$), SI (44 (15–87), $\beta=-0,038$, $p=0,006$), fibrinogen level (5 (3–7), $\beta=-0,413$, $p=0,016$), GFR (74,9 (68,4–89), $\beta=-0,119$, $p=0,041$), insolation (94,5 (38,5–152), $\beta=0,026$, $p=0,0008$), the total score on a GDS scale (9 (8–11), $\beta=-0,536$, $p=0,014$). R^2 for this model was 0,87. BMI made a significant contribution to the formation of vitamin D level at the step of inclusion to the multivariate analysis, but when included in the analysis of insolation markers, the relationship weakened and completely disappeared when the values of SI were included. FEV₁ values do not affect on vitamin D level in COPD patients in combination with early stages of kidney dysfunction.

Key words: vitamin D deficiency, risk factors, chronic obstructive pulmonary disease, renal dysfunction