

**Е.В. Болотова
В.В. Трембач
А.В. Дудникова**

**ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ
БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С
ДИСФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК:
РОЛЬ ВИТАМИНА Д**

Монография

Экоинвест
Краснодар
2019

УДК 616. 06

ББК 54.12

Б 79

Рецензенты

Кароли Н.А. - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Позднякова О.Ю. - доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики Ставропольского государственного медицинского университета

Б 79 Болотова Е.В., Трембач В.В., Дудникова А.В.

Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с дисфункцией почек: роль витамина Д: монография / Е.В. Болотова, В.В. Трембач, А.В. Дудникова. – Краснодар: ЭКОИНВЕСТ, 2019. – 160 с.

ISBN 978-5-94215-487-5

Предлагаемая читателям монография посвящена уточнению роли витамина Д в коррекции кардиоваскулярных нарушений у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек. Проанализированы факторы риска снижения уровня микронутриента у пациентов данной группы, оценена динамика нутритивного статуса, депрессивных расстройств, морфометрических и гемодинамических показателей ремоделирования миокарда и интратрениального кровотока на фоне терапии препаратом неактивного витамина Д.

Монография может быть полезна для врачей-терапевтов, пульмонологов, нефрологов, кардиологов, а также врачей других специальностей.

УДК 616. 06

ББК 54.12

ISBN 978-5-94215-487-5

© Болотова Е.В., Трембач В.В.,
Дудникова А.В., 2019

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Современные аспекты роли витамина Д в коррекции кардиоваскулярного риска у больных хронической обструктивной болезнью легких	9
Риск развития кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких	9
Особенности кардиоренального синдрома у больных хронической обструктивной болезнью легких	21
Роль витамина Д в профилактике кардиоваскулярных рисков у больных хронической обструктивной болезнью легких	24
Глава 2. Характеристика клинического материала и методов исследования	31
Характеристика групп наблюдения и дизайн исследования	31
Перечень проведенных клинических, лабораторных и инструментальных исследований	39
Глава 3. Выявление предикторов и анализ структуры кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких	47
Глава 4. Факторы риска дефицита/недостаточности витамина Д у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании хронической болезнью почек 1-2 стадии	61
Глава 5. Алгоритм коррекции уровня витамина Д у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической болезнью почек 1-2 стадии в сочетании с хронической болезнью почек 1-2 стадии	75
Глава 6. Оценка влияния терапии витамином Д у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической болезнью почек 1-2 стадии	81
Динамика нутритивного статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической болезнью почек 1-2 стадии на фоне терапии витамином Д	85
Динамика депрессивных расстройств у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической болезнью почек на фоне терапии витамином Д	97
Динамика морфометрических и гемодинамических показателей ремоделирования миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической болезнью почек на фоне терапии витамином Д	99

Влияние терапии препаратами неактивного витамина Д на ин- тракренальный кровоток у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической болезнью почек 1- 2 стадии	110
Заключение	114
Список сокращений	134
Библиография	136

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, что связано как с ее высокой распространенностью, достигающей 20%, так и с выраженным экономическим ущербом – во многих странах на лечение ХОБЛ приходится более половины всех средств, запланированных для лечения респираторной патологии [128,139,175,197]. Согласно прогнозам ВОЗ, смертность от ХОБЛ к 2020 году выйдет на 3 место в мире в связи с продолжающимся воздействием факторов риска ХОБЛ и изменением возрастной структуры населения [134]. ХОБЛ редко является изолированной болезнью, что усложняет терапевтические подходы к управлению заболеванием [43,56,134,198,120]. Воспаление у пациентов с ХОБЛ имеет многофакторную природу и представляет собой сложную систему взаимодействия клеток воспаления и продуцируемых ими цитокинов и факторов роста [199,209,239]. В совокупности это определяет развитие так называемых системных эффектов ХОБЛ, среди которых принято выделять кардиоваскулярные нарушения, изменение нутритивного статуса, тревожно-депрессивные расстройства [134].

В последнее время во всем мире отмечается интерес к изучению дисфункции почек, сопровождающих течение как ХОБЛ, так и сердечно-сосудистых заболеваний.

Многочисленные исследования доказывают, что сердечно-сосудистый риск у данной группы пациентов значительно превышает таковой в общей популяции и обуславливает высокую долю летальности и инвалидизации пациентов с ХОБЛ [2,7,24,27,122,178,187,205]. Согласно современным данным, СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² является независимым предиктором кардиоваскулярной заболеваемости, однако пациенты даже с

незначительными снижениями СКФ также подвержены кардиоваскулярным рискам, что для пациентов с ХОБЛ объединено в модель кардиоренопульмонального континуума, требующего как индивидуального подхода к терапии каждой патологии, так и комплексного воздействия на общие механизмы прогрессирования [122,178,187,205,220,241].

В последние годы, наряду с классическими "костными" эффектами витамина Д, обсуждаются его плеiotропные эффекты, к числу которых, в первую очередь, относят влияние на сердечно-сосудистую систему, опосредованное увеличением количества эндотелиального оксида азота, ингибированием агрегации и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов, уменьшением окислительного стресса и синтеза метаболитов, оказывающих сосудосуживающее действие, ингибированием высвобождения провоспалительных цитокинов и пролиферации и миграции сосудистых гладкомышечных клеток, снижением активности ренин-ангиотензин альдостероновой системы (РААС) [20,162,165,234,267].

С другой стороны, в ряде работ последних лет доказано влияние терапии препаратами витамина Д на такие показатели, как частота обострений ХОБЛ и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), определенные не только как детерминанты тяжести течения ХОБЛ, но и как факторы, ассоциированные с прогрессированием сердечно-сосудистых осложнений [235,240,263,270,276].

Данная взаимосвязь опосредована, в первую очередь, положительным влиянием препаратов витамина Д на иммунную систему; кроме того, доказана эффективность терапии препаратами витамина Д в отношении ремоделирования дыхательных путей и силы дыхательной мускулатуры [121,125]. Вышеизложенное определяет актуальность повышения эффективности коррекции кардиоваскулярных нарушений препаратами витамина Д у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП.

Актуальность изучения ХОБЛ для современной медицины обусловлена непрерывным ростом частоты выявления данного заболевания. Эксперты ВОЗ прогнозируют перемещение ХОБЛ в качестве причины смертности с 6-го места на 2-е, и с 12-го на 5-е место по частоте заболеваемости к 2020 году [134]. Данные выводы, большей частью, основаны на результатах эпидемиологических исследований, продемонстрировавших значимость системных проявлений ХОБЛ, помимо прочего, увеличивающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2-3 раза [122,134,135].

В настоящее время почки рассматриваются как орган-мишень при прогрессировании ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, отягощая прогноз каждого из них [113,141,161,170]. Вместе с тем, риск развития кардиоваскулярных нарушений на ранних стадиях ХБП не изучен.

Исследования последних лет выявили статистически значимую корреляцию между уровнем витамина Д и распространенностью ряда хронических заболеваний, включая респираторную патологию [113,141,161,170].

Согласно литературным данным, 33-77% пациентов с ХОБЛ имеют значения уровня витамина Д ниже целевых значений, что особенно характерно для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ [244].

Основу патофизиологических механизмов повышения сердечно-сосудистых рисков при дефиците витамина Д составляют повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), дисфункция эндотелия, что имеет место как при изолированной ХОБЛ, так и при сочетании с ХБП [103,111,262].

Вместе с тем, эффективность применения препаратов витамина Д в составе комплексной терапии в данной группе пациентов с целью коррекции кардиоваскулярных нарушений остается малоизученной.

Неоднозначность результатов может быть обусловлена различными режимами дозирования препаратов витамина Д, трудностями в достижении целевых показателей уровня витамина Д у пациентов с ХОБЛ, малой длительностью наблюдения [70,21].

Таким образом, изучение роли витамина Д в снижении кардиоваскулярного риска у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек является актуальной задачей. Индивидуализации терапии препаратами витамина Д позволит снизить частоту кардиоваскулярных событий и улучшить прогноз у данной группы пациентов.

ГЛАВА 1. РОЛЬ ВИТАМИНА Д В КОРРЕКЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Риск развития кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких

ХОБЛ представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения. По прогнозам ряда авторов, ХОБЛ станет шестой по значимости причиной инвалидности и третьей по частоте причиной смертности к 2020 году [128,134,177,199]. Распространенность этого заболевания составляет 1% во всех возрастных группах и резко возрастает до 9-10% у лиц старше 40 лет [34]. Значимая доля летальных исходов при ХОБЛ связана с сердечно-сосудистыми осложнениями [6-7,12,13]. Нарушения легочной функции, независимо от причины возникновения, связаны с увеличением общей и сердечно - сосудистой смертности [136]. Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) занимает второе место после курения и опережает артериальную гипертензию и гиперхолестеринемию, как предиктор общей и сердечно-сосудистой смертности [7]. Уменьшение ОФВ₁, увеличение скорости снижения ОФВ₁ являются независимыми предикторами смертности от ИБС [178]. Современные лабораторные маркеры, в частности, высокочувствительный тропонин, подтвердили наличие субклинического повреждения миокарда, возникающего при обострении ХОБЛ [115].

Гипотезы, объясняющие причины высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ в настоящее время обобщены в 4 патофизиологические модели: модель воспаления, модель легочной гипертензии, модель гиперинфляции легких и генетическую модель.

В настоящее время доказано, что хроническое персистирующее воспаление, характерное для ХОБЛ и протекающее при участии нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов и повышенных концентраций лейкотриена В₄, интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 β (ИЛ-8 β) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), вносит значимый вклад в прогрессирование атеросклероза [167,209,239]. Установлена зависимость степени атеросклеротического поражения от баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, нарушение которого, в свою очередь, определяет выраженность воспалительного ответа. Роль интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), одного из важнейших провоспалительных агентов, в патогенезе атеросклероза опосредована его прокоагулянтной активностью, способностью к усилению роста сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК), увеличению адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию [94,167]. В связи, увеличение концентрации ИЛ-1 β при гипоксии, ацидозе, нарушениях кровотока в участках сосудов, подверженных атеросклерозу, характерное для ХОБЛ, лежит в основе развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и атеротромбоза. Проатерогенный потенциал ИЛ-1 β включает в себя стимуляцию увеличения синтеза ИЛ-6, одной из важных функций которого является регуляция острофазового ответа - С-реактивного белка (СРБ) и других белков острой фазы воспаления. Увеличение концентрации СРБ является доказанным маркером «субклинического» воспаления у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов и независимо ассоциируется с риском последующего развития кардиоваскулярных событий [4,88,144,145-46]. Данная гипотеза подтверждена в исследовании Р.М. Ridker и соавт., выявившем линейную корреляцию между уровнем СРБ, определенного с помощью высокочувствительного иммунологического метода (вЧСРБ), и нарастанием риска развития кардиоваскулярных

осложнений в контексте других традиционных факторов кардиоваскулярного риска [219]. Современные эпидемиологические исследования демонстрируют значение гиперпродукции ИЛ-6 в развитии атеросклероза и прогнозировании риска кардиоваскулярных осложнений. В рамках программы скрининга генома (Genome Wide Association Studies) выявлена ассоциация между носительством однонуклеотидных полиморфизмов (Single nucleotide polymorphism – SNP) гена, кодирующего ИЛ-6 рецептор (rs2228145 и rs7529229), низким уровнем вЧСРБ и уменьшением риска кардиоваскулярных катастроф [37,158]. В исследовании С. Held и соавт., продемонстрирована взаимосвязь значений ИЛ-6 с развитием кардиоваскулярных катастроф у пациентов со стабильной стенокардией [238].

Легочная гипертензия (ЛГ) является патофизиологически обоснованным результатом прогрессирования ХОБЛ [191]. Патогенез сердечно-легочных взаимодействий у больных ХОБЛ является многофакторным процессом и связан с изменениями в газообмене, ремоделированием сосудов легких вследствие утолщения интимы за счет пролиферации гладкомышечных клеток, отложения эластических и коллагеновых волокон, гипертрофии мышечного слоя артерий с уменьшением внутреннего диаметра сосудов, а также механическими факторами. Давление в легочной артерии (ДЛА) опосредуется величиной давления заклинивания легочной артерии, показателями сердечного выброса и сопротивления легочных артерий (СЛА). Эндотелиальная дисфункция, обусловленная сочетанием прямого повреждающего воздействия сигаретного дыма и локального воспалительного ответа, и считающаяся одним из инициирующих факторов в возникновении ЛГ, развивается при ХОБЛ до начала гипоксемии [68]. Гиперкоагуляция, нарушение метаболизма вазоактивных веществ в легких, увеличение минутного объема крови, обусловленное

тахикардией и гиперволемией, гиперкапния и гипоксемия повышают СЛА при ХОБЛ, результатом чего является альвеолярная гипоксия, приводящая к ремоделированию сосудов и гипоксической вазоконстрикции, локализованной в прекапиллярных артериях [127]. Развитие ЛГ у больных ХОБЛ классически ассоциируют с выраженной гипоксией при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания, опосредующей дисфункцию правых отделов сердца, т.е. формирование «хронического легочного сердца», результатом чего является снижение толерантности к физической нагрузке и, как следствие, выживаемости [41].

Эти наблюдения привели к лучшему пониманию вклада диастолической дисфункции правого желудочка (ПЖ) в риск развития ССЗ при ХОБЛ [60]. Хронически перегруженный давлением ПЖ компенсаторно опосредует сдвиг межжелудочковой перегородки влево, желудочковую взаимозависимость и диастолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) при сохранной систолической функции ЛЖ [41].

Гиперинфляция развивается в результате потери эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции в сочетании с ограничением воздушного потока, что способствует увеличению конечно-экспираторного объема легких и сопровождается значительными клиническими последствиями, включая двукратное увеличение смертности от всех причин [157]. Гиперинфляция легких приводит к увеличению давления в средостении, результатом чего является диастолическая дисфункция как левых, так и правых отделов сердца [169]. В проспективном когортном исследовании, включавшем в себя 2816 пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ, зарегистрированы статистически значимые сильные корреляции между выраженностью эмфиземы и показателями конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ [190]. Нейрогуморальные эффекты гиперинфляции опосредованы активацией

симпатической нервной системы (СНС), результатам чего является ремоделирование миокарда и сосудистого русла, сопряженное с изменением жёсткости сосудистой стенки и формированием диастолической дисфункции ЛЖ, что может происходить через прямое воздействие на тонус сосудов, модуляцию чувствительности барорецепторов и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [44,49,189]. Активация СНС при ХОБЛ подтверждается снижением вариабельности сердечного ритма, увеличением выброса норадреналина и повышением активности ренина плазмы [181]. Кроме того, влияние гиперинфляции на активность СНС основано на потенцирующих эффектах формирующейся гипоксии и патологического респираторного драйва с последующим высвобождением свободных радикалов в ответ на ишемию [181].

Взаимосвязь между ХОБЛ и ССЗ может иметь и более глубокие основы, чем общность факторов риска и прогрессирования обоих заболеваний. Параллельные патологические процессы, как результат генетической предрасположенности, могут вызывать ремоделирование соединительной ткани посредством изменения содержания эластина и активности протеолитических ферментов. Наиболее широко в данном контексте обсуждается роль матричных металлопротеиназ (ММП), опосредующих деградацию коллагена и эластина в легочном матриксе, а также имеющие другие провоспалительные эффекты при развитии эмфиземы, вызываемой курением [175]. Также является общепризнанным факт, что полиморфизм генов, кодирующих ММП, имеет ключевое значение для ремоделирования сосудов при атеросклерозе [80,192,254]. Представляют интерес исследования по изучению полиморфизма генов эпоксидгидролазы и глутатион-S-трансферазы, вовлеченных в окислительный стресс и тесно связанных с развитием эмфиземы [137,140,156].

В настоящее время имеется ряд исследований, посвященных изучению структуры, частоты и риска развития инсульта у пациентов с ХОБЛ и оценивших относительный риск инсульта, приводившего к летальному исходу [70,84,147,172]. В работе L. Yin и соавт., сообщено о риске развития ишемического типа инсульта у больных ХОБЛ [93]. Популяционные когортные исследования также подтвердили тезис о повышенном риске инсульта у пациентов с ХОБЛ; относительный риск для всех типов инсультов варьировал от 1,11 (95% ДИ 1,02–1,21) до 2,79 (95% ДИ 2,56–3,04) [77,153,155]. Высокий уровень гетерогенности ограничивает возможность количественно оценить величину повышенного риска возникновения инсульта, но авторы полагают, что он относительно меньше по сравнению с другими сердечно-сосудистыми событиями, такими, как инфаркт миокарда [76,256]. Взаимосвязь между ХОБЛ и инсультом ослабляется при введении поправки на курение. Только два из 11 исследований, оценивающих риск возникновения инсульта, подтверждают гипотезу о том, что ХОБЛ является независимым фактором риска развития инсульта [155,198]. Риск развития инсульта у пациентов с ХОБЛ снижается с увеличением возраста, наибольший риск зарегистрирован в возрасте до 65 лет.

Ряд авторов продемонстрировали более высокий риск развития геморрагического инсульта относительно ишемического у пациентов с ХОБЛ [77,153]. Повышенный риск геморрагического инсульта и, в частности, субарахноидального кровоизлияния, согласуется с сообщениями о высокой распространенности церебральной болезни мелких сосудов у пациентов с ХОБЛ и подразумевает роль гипоксии и окислительного стресса в патофизиологии инсульта при ХОБЛ [61,76,86]. В работе A. Arboix и соавт. продемонстрирована достоверная предиктивность ХОБЛ в отношении риска развития ишемических инсультов

атеротромботического происхождения (ОШ, 1,40; 95% ДИ 1,04–1,93), однако, данная зависимость не распространялась на другие подтипы ишемического инсульта [50,81].

В настоящее время имеются противоречивые данные о влиянии частоты обострений на риск инсульта. В двух исследованиях не удалось найти связь между частотой обострений ХОБЛ и риском инсульта, в других работах сообщалось о значительном увеличении риска развития инсульта в период сразу после обострения ХОБЛ [77,154,242]. В нескольких популяционных исследованиях была продемонстрирована обратная корреляционная зависимость между показателями ОФВ₁ и риском инсульта, и лишь немногие авторы выявили аналогичную взаимосвязь с низким значением индекса Тиффно, являющимся одной из основных характеристик ХОБЛ [72,139,171]. А. Nozawa и соавт. продемонстрирован повышенный риск ишемического инсульта у некурящих пациентов с низкими значениями ОФВ₁; вместе с тем, не было выявлено никаких доказательств связи индекса Тиффно с риском инсульта [171].

Ряд исследований последних лет посвящены изучению взаимосвязи ХОБЛ с риском развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В проспективном когортном исследовании частота встречаемости ТЭЛА у пациентов с ХОБЛ в 2 раза превышала таковую у пациентов без бронхиальной обструкции [202]. По данным Т. Vorvik и соавт., у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ риск развития вторичной венозной тромбоэмболии (ВТЭ), основного предшествующего ТЭЛА состояния, был в 2 раза выше по сравнению с группой пациентов, имеющих нормальные показатели функции внешнего дыхания (ОР 2,05) [85]. В ряде исследований последних лет частота ТЭЛА и ТГВ при обострениях ХОБЛ составила 2,0–29,1% и 2,2–29,1% соответственно, что обусловлено

неоднородностью методологических подходов к формированию выборок [82,97,151,152,196,201,203,233,257,263].

Недавний мета-анализ, продемонстрировал различия в частоте ТЭЛА и ТГВ у пациентов с ХОБЛ: 16,1% и 10,5 % соответственно [195]. А. Russo и соавт. при обследовании 25 пациентов со стабильной ХОБЛ, перенесших ТЭЛА, выявили поражение центральных легочных артерий в 48% случаев, а в 75% тромботические массы были локализованы в правой легочной артерии [74]. Данные работы продемонстрировали более высокую частоту ТЭЛА относительно ТГВ, что позволяет утверждать, что не все случаи ТЭЛА возможно объяснить предшествующим ТГВ.

Патогенез тромботических осложнений у пациентов с ХОБЛ является многофакторным. Гиподинамия, курение, избыточная масса тела и ожирение, заболевания периферических артерий, застойная сердечная недостаточность и низкая функциональная емкость легких у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ являются факторами, увеличивающими риск ТЭЛА [152,221]. Ожирение описано как независимый предиктор ТЭЛА при обострении ХОБЛ, однако, недавний мета-анализ показал, что возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, курения и ИМТ не увеличивают риск ТЭЛА у пациентов с ХОБЛ [195,152]. Ретроспективное 10-летнее исследование, проведенное у 629 пациентов с ХОБЛ и низким риском ТЭЛА, показало, что у 21% из них развилась полицитемия, которая была достоверно связана со увеличением смертности от всех причин [213]. Другое исследование продемонстрировало, что более высокая ширина распределения тромбоцитов может значительно увеличить риск ТЭЛА у пациентов с ХОБЛ [66,119].

В настоящее время взаимосвязь ХОБЛ и риска развития инфаркта миокарда (ИМ) является предметом пристального изучения [130,176]. В доступной нам литературе найдено 9 исследований, 8 из которых

подтвердили более высокий риск ИМ у пациентов с ХОБЛ. В шести исследованиях оценивалась заболеваемость ИМ у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами без ХОБЛ. Отношение шансов (ОШ) кардиоваскулярных событий у пациентов с ХОБЛ, в том числе ИМ, варьировало от 1,18 (95% ДИ 0,81 до 1,71) до 5,31 (95% ДИ 4,54 до 6,21) [76,84,143,147,173,180]. Отношение рисков (ОР) частоты госпитализаций вследствие ИМ у больных ХОБЛ составило 1,49, (95% ДИ от 0,71 до 3,13); частоты фатального ИМ - 1,51 (95% ДИ от 1,14 до 2,01) [79]. В крупном датском исследовании ОР возникновения ИМ у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами без ХОБЛ составило 1,26 (95%, ДИ от 1,25 до 1,27) [237]. В шведском исследовании ОР для пациентов, не имевших ИМ в анамнезе, составило 1,47 (95% ДИ 1,41 до 1,55), а для пациентов с перенесенным ИМ - 1,33 (95% ДИ от 1,23 до 1,43) [93]. В когортном исследовании, проведенном S.M. Curkendall и соавт., целью которого была оценка риска развития ИМ в течение 5 лет у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами без сопутствующей ХОБЛ, ОШ составило 1,61, (95% ДИ от 1,43 до 1,81) [79]. Риск ИМ у пациентов с ХОБЛ и без ХОБЛ с поправкой на статус курения сравнивался только в одном когортном исследовании [198]. Мета-анализ результатов данных работ, проведенный К. J. Rothnie и соавт., резюмировал повышенный риск возникновения ИМ у больных ХОБЛ (ОШ 1,72, 95% ДИ от 1,22 до 2,42) [222].

Другая точка зрения была представлена в двух исследованиях типа «случай-контроль», результаты которых были скорректированные с учетом статуса курения. Мета-анализ данных работ, напротив, не подтвердил повышенный риск ИМ у пациентов с ХОБЛ (ОШ 1,18, 95% ДИ от 0,80 до 1,76).

В ряде исследований рассматривалось влияние ХОБЛ на риск возникновения ИМ с учетом поправки на возраст и степень бронхиальной

обструкции. J.R. Feary и соавт. выявили наибольший вклад ХОБЛ в риск ИМ в возрастной группе от 35 до 44 лет (ОШ 10,34, 95% ДИ от 3,28 до 32,6) относительно пациентов более старших возрастных групп: для категории пациентов 45–54 лет ОШ составило 1,22 (95% ДИ 0,55–2,74), для пациентов возрастного диапазона 55–64 лет ОШ 1,55 (95% ДИ от 1,07 до 2,26), для группы пациентов 65–74 лет - 1,78 (95% ДИ, 1,37–2,31), в возрастной группе старше 75 лет - 1,34 (95% ДИ 1,03 до 1,73) [198]. Сходные данные с более широкой возрастной градацией были продемонстрированы в исследовании S. Sidney и соавт., влияние ХОБЛ на риск ИМ было выше у пациентов возрастной группы 40 - 64 лет (ОШ 2,43, 95% ДИ от 1,98 до 2,98) по сравнению с пациентами старше 64 лет (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,54 до 1,94) [84]. С. Schneider и соавт. изучали риск возникновения ИМ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ [76]. Ими был продемонстрирован более высокий вклад ХОБЛ в риск возникновения ИМ у пациентов с тяжелым течением заболевания (ОР 3,00, 95% ДИ от 1,53 до 5,86) относительно пациентов с ХОБЛ средне-тяжелого течения (ОР 1,30, 95% ДИ от 1,04 до 1,62) и легкого течения (ОР 1,79, 95% ДИ от 1,12 до 2,86). Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений утверждение о высоком риске развития ИМ у пациентов с ХОБЛ.

Большое количество работ последних лет посвящено изучению нарушений сердечного ритма у пациентов с ХОБЛ [3,8,47,52,63,114,194,211,212,259]. Мультифокальная предсердная тахикардия (МПТ) и фибрилляция предсердий (ФП) являются наиболее распространенными нарушениями сердечного ритма у пациентов с ХОБЛ по данным датского когортного исследования [237]. В исследовании R.Desai и соавт. ФП заняла лидирующее место среди нарушений ритма у пациентов с ХОБЛ [244]. С другой стороны, канадские и польские авторы демонстрируют большую частоту встречаемости желудочковых

нарушений ритма у пациентов с ХОБЛ [166,226]. В датском исследовании продемонстрирована предиктивная способность показателей $ОФВ_1$ относительно частоты регистрации эпизодов ФП у пациентов без диагностированной ХОБЛ [211]. В исследовании Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) значения ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ были обратно взаимосвязаны с частотой аритмии независимо от таких факторов, как возраст, пол, курение, артериальное давление и индекс массы тела [48]. С. Terzano и соавт. доказали, что нарушение функции легких, гиперкапния и высокие значения систолического давления в легочной артерии являются независимыми предикторами возникновения ФП у пациентов с ХОБЛ [54]. В крупном международном исследовании наличие и тяжесть ХОБЛ оставались значимыми предикторами ФП и желудочковой тахикардии (ЖТ) после поправки на возраст, пол, курение, ИМТ, артериальную гипертензию (АГ), ИБС, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), СД, анемию, онкологические заболевания, ХБП и применение антиаритмических препаратов [211,224].

Одним из основных доказанных механизмов МПТ является повышение внутриклеточного содержания кальция, что может быть следствием гипоксии, ацидоза и увеличения концентрации катехоламинов у пациентов с ХОБЛ [138]. Окислительный стресс и воспаление, представляющие собой основные патогенетические механизмы прогрессирования ХОБЛ тесно вовлечены в развитие и персистенцию ФП [258]. Снижение оксигенации, характерное для пациентов с ХОБЛ, также может служить иницилирующим и поддерживающим фактором при ФП. Кроме того, доказано увеличение экспрессии ММР-9 в ткани предсердий при ФП, что может способствовать структурному ремоделированию предсердий [258]. Х. Yu соавт. продемонстрировали важную роль вегетативной нервной системы (ВНС) в формировании ФП в модели на животных. Они также

сообщили, что гиперкапния ассоциировалась с замедлением предсердной проводимости и увеличением периода рефрактерности предсердий. Интересно, что нормализация уровня CO_2 приводила к быстрому возвращению рефрактерности к исходному уровню, но замедление проводимости сохранялось, на основании чего можно сделать вывод о том, что гиперкапния может создавать субстрат для развития ФП даже после ее коррекции [67]. Другие механизмы, потенциально связывающие ХОБЛ с ФП, включают легочную гипертензию, β -адренергические эффекты бронходилататоров, диастолическую дисфункцию, изменение размеров предсердий в результате изменения физиологии дыхания и повышенную аритмогенность правого предсердия [47,73].

Желудочковый аритмогенез у пациентов с ХОБЛ также является многофакторным процессом. Доказано уменьшение рефрактерности желудочков на фоне приема ингаляционных β -агонистов, основных препаратов терапии ХОБЛ [41,232]. Вместе с тем, вегетативная дисфункция, фиксируемая на ранних стадиях ХОБЛ, может являться еще одним аритмогенным механизмом, что иллюстрируется нарушением вариабельности сердечного ритма у данной группы пациентов [208,46]. Доказано увеличение дисперсии интервала QT при ХОБЛ, что тесно связано с риском возникновения желудочковых аритмий [78,144].

Патофизиологические эффекты курения сходны с аритмогенными механизмами при ХОБЛ. Никотин вызывает структурное ремоделирование предсердий путем ингибирования двух микроРНК (miR133 и miR-590), отвечающих за снижение активности трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и его рецептора TGF- β типа II, которые в свою очередь модулируют активность фактора роста соединительной ткани (CTGF), что в совокупности приводит к увеличению синтеза белков внеклеточного матрикса и прогрессированию фиброза. Сочетание повышенной

потребности миокарда в кислороде, повышение активности симпатической нервной системы и нарушение обмена кислорода вследствие повышенного содержания карбоксигемоглобина могут вызвать или усугубить ишемию миокарда и спровоцировать ЖА [38,188].

Таким образом, на сегодняшний день доказан высокий риск развития ИМ, ТЭЛА, НРС и инсульта у пациентов с ХОБЛ, опосредованный общностью факторов риска и взаимоотягощающим течением коморбидной патологии.

Особенности кардиоренального синдрома у больных хронической обструктивной болезнью легких

В норме кардиоренальные взаимоотношения опосредуются предсердно-почечными рефлексамии, за счет реализации которых поддерживается нормоволемия - ключевая составляющая физиологического взаимодействия сердца и почек. Основными патогенетическими моментами таких связей можно считать объемзависимую выработку натрийуретического пептида (НУП), главным стимулом секреции которого является повышение давления в камерах сердца и сосудов, и механизм подавления синтеза антидиуретического гормона (АДГ) в ответ на стимуляцию барорецепторов каротидного синуса, левого предсердия и дуги аорты (рефлекс Генри-Гауэра). В условиях патологии снижение фракции выброса (ФВ) и вазодилатация блокируют работу барорецепторов, что, в свою очередь, приводит к задержке жидкости в организме [228].

Центральными функциональными звеньями подобных событий являются РААС, симпатoadренальная система (САС) и система АДГ-аквапорин 2. В настоящее время рассматривается несколько механизмов повышения активности РААС у больных ХОБЛ. В первую очередь, это может

объясняться непосредственным воздействием продуктов жизнедеятельности бактериальной флоры, персистенция которой имеет место при ХОБЛ, кроме того, имеются данные о негативном влиянии медиаторов воспаления на функциональное состояние почек [134]. Повышение активности РААС в почках опосредует снижение фильтрации и почечного кровотока, кроме того, эффектом данного состояния следует считать повышение реабсорбции ионов натрия в дистальном отделе канальцев и собирательных трубочках нефрона. В связи с этим, персистирующая высокая активности регуляторных прессорных систем приводит к усугублению вазоконстрикции и результирующему ухудшению состояния микроциркуляторного русла, что, в свою очередь, также опосредует снижение почечного кровотока [228]. Итогом данного патогенетического каскада является формирование порочного круга, объясняющего взаимосвязь ХОБЛ и снижения функциональной способности почек. Вместе с тем, уменьшение парциального давления кислорода в крови и тканях в условиях постоянной гипоксемии обладает стимулирующим эффектом на хеморецепторы аортально-каротидной зоны. Дальнейшее усиление восходящей импульсации приводит к активации эфферентной симпатической системы, что опосредует периферическую вазоконстрикцию [18].

Описанные патофизиологические реакции запускают один из основных патогенетических механизмов - гиперактивацию САС, важным эффектом которой является контроль над функцией почек, а длительная стимуляция вносит весомый вклад в прогрессировании ХБП [228]. Кроме того, для пациентов с ХОБЛ характерны резкие изменения внутригрудного давления, являющиеся результатом эпизодов бронхиальной обструкции. Подобные колебания также приводят к активации САС, кроме того, данный патофизиологический механизм опосредует ослабление синтеза простагландинов и НУП, одной из основных функций которых является

регуляция периферического сосудистого тонуса и объёма циркулирующей крови [14,21]. Симпатический гипертонус, связанный с дисфункцией центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы, опосредованно приводит к увеличению секреции альдостерона, повышенный уровень которого стимулирует развитие фиброза в миокарде, сосудах, лёгких, почках, что обуславливает прогрессирование ХБП и кардиоваскулярных заболеваний [18]. У больных ХОБЛ в условиях развивающейся бронхиальной обструкции важное значение в прогрессировании КРС имеет газовый состав крови. Гиперкапния и гипоксемия, сопровождающие развитие ХОБЛ, приводят к системной вазодилатации, опосредующей увеличение емкости артериального сосудистого русла и выход жидкости за его пределы [165]. За счет сокращения системного посткапиллярного русла увеличивается постнагрузка на сердце, что приводит к трансапиллярному перемещению жидкости и формированию периферических отеков. Респираторный ацидоз, развивающийся при прогрессировании ХОБЛ, активирует работу Na-H-антипорта, усугубляющего задержку натрия, а за ним и жидкости, уже сформированную гиперпродукцией АДГ и стимуляцией РААС [18].

Помимо снижения скорости клубочковой фильтрации, отражающей функциональное состояние почек, прогностически важным маркером является альбуминурия (АУ) - значимый фактор прогрессирования как ХБП, так и КРС [13]. В 2015 г. E.S. Ford и соавт. в исследовании NHANES III выявили достоверную взаимосвязь более высокой альбуминурии и более низких значений СКФ со смертностью от всех причин у пациентов с бронхиальной обструкцией [128]. В продолжении данной гипотезы необходимо отметить исследование отечественных авторов, продемонстрировавших наличие клинически значимой АУ у 22,5% больных ХОБЛ [3]. Интересным аспектом данной работы стало выявление прямой

корреляционной зависимости между показателями АУ и значениями ОФВ₁ и частоты обострений ХОБЛ, а также достоверной прямой зависимости между тяжестью бронхиальной обструкции и индексом резистентности почечных сосудов [16].

Таким образом, патологические изменения, связанные с ХОБЛ, прочно вписываются в патогенетический круг КРС, формируя новую трехкомпонентную кардиоренопульмональную патогенетическую модель, ухудшающую прогноз и увеличивающую смертность у данной категории пациентов [165]. Поэтому чрезвычайно важным является поиск новых терапевтических мишеней, позволяющих корректировать кардиоваскулярные нарушения у больных ХОБЛ с дисфункцией почек.

Роль витамина Д в профилактике кардиоваскулярных рисков

Перспективным направлением является изучение роли витамина Д в развитии кардиоренопульмонального синдрома, имеющего ряд доказанных в настоящее время плеiotропных эффектов, в первую очередь, на функционирование сердечно-сосудистой системы, опосредованным влиянием на РААС, эндотелиальную дисфункцию, секрецию предсердного натрийуретического пептида. Полученные в многочисленных исследованиях данные свидетельствуют о значительной его роли в регуляции АД и влиянии на другие показатели сердечно-сосудистой системы [59,186]. Ряд исследований последних лет продемонстрировал эффекты витамина Д, позволяющие говорить о его положительном влиянии на состояние сосудистой стенки, осуществляемом помимо эффектов в качестве регулятора РААС, влияющей на вариабельность АД, и изменять физические свойства сосудов, в первую очередь – жесткость крупных артерий [30,65,248]. Результаты исследований, проведенных за последнее

десятилетие, предполагают связь низкого уровня витамина Д с такими сердечно-сосудистыми событиями, как ИБС, ИМ, СН, инсульт и внезапная сердечная смерть [100,264,268]. Таким образом, кросс-секционные исследования, в целом, позволяют говорить о наличии устойчивой обратной зависимости между уровнем витамина Д и маркерами функциональной активности сердечно-сосудистой системы: АД, жесткостью крупных артерий, атеросклеротическим поражением и функцией эндотелия [268]. Вместе с тем, результаты тщательно спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оставили открытым вопрос о кардиопротективном действии витамина Д [272].

В доступной литературе нами было найдена только одна работа, в которой изучалось влияние витамина Д на риск развития больших сердечно-сосудистых событий, включавших ИМ, инсульт и смерть, связанную с ИБС. В данном исследовании было рандомизировано 36282 женщины в постменопаузе, пациентки основной группы получали лечение 200 МЕ витамина Д в сочетании с карбонатом кальция два раза в день, пациентки контрольной группы – плацебо. Исследование продолжалось в течение 7 лет и продемонстрировало отсутствие влияния терапии витамином Д на сердечно-сосудистый риск [65]. Важно отметить, что результаты работы были подвергнуты критике за использование низкой дозы витамина Д и за отсутствие контроля динамики уровня витамина Д [278,280].

С точки зрения влияния на уровень АД, ряд авторов сообщили о значительной положительной динамике АД после кратковременного добавления препаратов витамина Д в группах участников в различных клинических условиях, включая пациентов с гиперкальциемией, нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), пациентов с первичным гиперпаратиреозом, СД 2 типа, АГ и дефицитом витамина Д [149,245,251]. Однако, в

ряде других исследований такой взаимосвязи не выявлено [32,33,34,98,101,104,105,110,116,168,206,246,247,249].

У женщин в постменопаузе отсутствовало уменьшение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) на фоне приема препаратов витамина Д, однако в данном исследовании протокол предусматривал назначение витамина К, помимо приема витамина Д. Улучшение поток-опосредованной дилатации (ПОД) было отмечено среди афроамериканцев и пациентов с СД 2 типа, улучшение было также отмечено через 8 недель у пациентов, перенесших инсульт, но через 16 недель эта динамика нивелировалась [34]. У пациентов с ИБС, СД 2 типа, ВИЧ-инфицированных и женщин в постменопаузе не наблюдалось улучшения ПОД на фоне приема витамина Д [34,206,253,102]. Таким образом, современные данные свидетельствуют о том, что добавление витамина Д не влияет на ТКИМ или ПОД. В крупномасштабном исследовании J. E. Manson и соавт. “Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease”, включавшем 25871 пациентов, также не было получено данных, подтверждающих гипотезу положительного влияния терапии препаратами витамина Д на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Однако, обследуемая когорта данной работы не включала пациентов с ХОБЛ. Кроме того, авторы в обсуждении результатов исследования указали на возможность получения положительного кардиопротективного эффекта при включении в исследование пациентов с исходно экстремально низкими значениями уровня витамина Д (менее 20 нг/мл), в данной работе среднее значение составило $30,8 \pm 10$ нг/мл, значения уровня витамина Д < 20 нг/мл имели 12,7% пациентов, 20-30 нг/мл – 32,2% пациентов, остальные пациенты выборки имели адекватные значения уровня витамина Д [272].

Таким образом, при интерпретации данных РКИ следует учитывать такие критические факторы, как адекватность размера выборки,

длительность наблюдения, исходный уровень витамина Д, адекватность дозы витамина Д. Размер выборки должен быть адекватным для определения клинически значимого изменения. Что касается исследований, посвященных динамике показателей АД на фоне приема витамина Д, то необходимо, по меньшей мере, 100 участников в каждой рандомизированной группе для выявления разницы в 4,5 мм рт.ст. между группами, демонстрирующей изменение АД, измеренного на плечевой артерии и сВР [204]. Как правило, большинство выполненных исследований имели меньшую группу наблюдения. Семь исследований с адекватным размером выборки также не продемонстрировали влияния терапии витамином Д на значения АД, 6 из них сообщили об отсутствии значительного улучшения [99,100,104,109,168,250]. Только в одном исследовании сообщалось о значительном снижении АД, однако этот эффект утрачивал достоверность после коррекции исходных различий АД между группами [105].

Результаты исследований должны интерпретироваться в контексте продолжительности наблюдения, учитывая, что краткосрочные наблюдения могут давать результаты, противоречащие потенциальным долгосрочным эффектам витамина Д. Единое мнение относительно минимальной продолжительности наблюдения при изучении эффектов витамина Д отсутствует. Вместе с тем, необходимо отметить, что длительность терапии менее 6 месяцев, в данную категорию вошла большая часть работ, посвященных изучению эффектов терапии препаратами витамина Д, является явно недостаточным [146]. Недавно был введен ряд правил, касающихся оптимального дизайна исследований, изучающих влияние терапии нутриентами [164]. Первое правило предполагает включение в исследование людей с исходно низким уровнем нутриента. Данное утверждение базируется на анализе фармакологической кривой "доза-ответ" потребления питательных веществ. Таким образом, предполагается, что

наличие низкого исходного значения позволяет ожидать значимого клинического эффекта от нормализации уровня нутриента. И наоборот, высокие исходные значения повышают риск передозировки препарата и проявления его токсичных эффектов. В связи с рассматриваемым правилом, нами было найдено 12 исследований, критерием включения к которым стало значение уровня витамина Д, колеблющееся в пределах дефицита (согласно рекомендациям медицинской лаборатории клиники Mayo, определенного как уровень менее 25 нг/мл) [100]. Среди работ, в которые были включены пациенты с дефицитом витамина Д, 2 исследования сообщили об улучшении профиля АД [49,60]. При исследовании индекса аугментации у пациентов с дефицитом витамина Д, две работы выявили положительную динамику данного показателя [81,155]. Два исследования более длительной продолжительности не смогли найти значимых эффектов, а в одном исследовании сообщалось о парадоксальном увеличении индекса аугментации у лиц с СД 2 типа [34,116,246,].

Требования к исследованиям гласят, что дозировка в группе лечения должна быть достаточной для изменения уровня нутриента (от низких значений на исходном уровне до адекватных при окончании наблюдения), и полученный на этапе контроля конечных точек уровень витамина Д должен быть зарегистрирован [142]. 12 исследований, включавших пациентов с дефицитом витамина Д, продемонстрировали увеличение средних значений уровня витамина Д более диапазона дефицита. Кроме того, не во всех указанных работах был проведен контроль уровня витамина Д на этапе окончания исследования [250]. Вопрос о дозировке и схеме назначения препарата витамина Д, обеспечивающих достижение адекватных уровней данного микронутриента, на сегодняшний день также остается открытым. Было показано, что применение 1000-2000 МЕ препарата неактивного витамина Д, назначаемое один или два раза в неделю

(что соответствует приблизительно 8000-16000 МЕ/месяц) не увеличивает уровень 25(ОН) Д в плазме по сравнению с лицами, которые не принимают витамин Д [235]. M.F. Holick и соавт., определили необходимую дозу препарата витамина Д, позволяющую обеспечить достижение значений уровня витамина Д более 30 нг/мл (75 нмоль/л), как дозу не менее 50000 МЕ/месяц [121]. Важно отметить, что данные рекомендации основаны на перспективах реализации костных эффектов витамина Д и могут не иметь взаимосвязи с результатами, связанными с сердечно-сосудистыми эффектами. Правило 4 требований к исследовательским работам направлено на то, чтобы убедиться, что эффект исследования был результатом изменения концентрации нутриента вследствие применения препарата витамина Д, а не изменения в питании или других факторов. Хотя во всех 12 исследованиях, которые соответствовали правилам 1-3, сообщалось об изменениях уровней витамина Д в сыворотке, в них отсутствовало указание, предпринимались ли другие шаги для мониторинга и коррекции проблем, например, изменения в биодоступности препаратов витамина Д, диетотерапия или другие состояния, которые могли повлиять на изменение уровня витамина Д в сыворотке крови (например, физическая активность, ожирение или инсоляция) [53,87]. Правило 5 рассматривает смешанные эффекты, обеспечиваемые изменением сопутствующих показателей, таких, как уровень кальция крови применительно к работам, посвященным коррекции уровня витамина Д. Среди работ, отвечающих правилу 1-4, и проводивших мониторинг уровней кальция и фосфора крови, не проводилось коррекции конечных точек в зависимости от динамики сопутствующих факторов. Таким образом, нельзя исключать, что результаты работ, которые соответствовали правилам 1-3, могли быть скорректированы значительными неконтролируемыми факторами, влияющими на уровень витамина Д.

Таким образом, в настоящее время доказан высокий риск развития ИМ, инсульта, ТЭЛА и НРС у пациентов с ХОБЛ. Вместе с тем, дисфункция почек, неразрывно связанная с прогрессированием каждого из этих заболеваний, вносит весомый вклад в суммарное повышение риска КВС у данной группы пациентов. Несмотря на большое количество потенциальных кардиопротективных эффектов витамина Д, в настоящее время убедительных доказательств необходимости его приема нет, а полученные результаты крайне противоречивы. Основная причина подобной ситуации, по нашему мнению, заключается в крайней неоднородности исследований и несоблюдении в имеющихся работах правил исследования применения нутриентов. Дефицит витамина Д широко распространен как в популяции пациентов с ХОБЛ, так и среди когорты пациентов с нарушениями функции почек, что позволяет сделать вывод о его значимом дефиците у коморбидных пациентов. Для оценки эффективности влияния терапии витамином Д на снижение частоты КВС требуется проведение дальнейших исследований, которые должны соответствовать следующим правилам – достаточное количество наблюдений, адекватный критерий включения в исследование (по уровню витамина Д и риску КВС), адекватная доза назначаемого препарата витамина Д и контроль его уровня на этапах исследования, достаточная продолжительность наблюдения (не менее 6 месяцев) и контроль факторов, которые могут повлиять на результаты. С этих позиций, планируемое нами исследование по влиянию терапии препаратом неактивного витамина Д в течение 12 месяцев на риск развития КВС у пациентов с ХОБЛ и начальными стадиями ХБП (у которых кардиальный риск высок и у которых применение витамина Д в снижении этого риска ранее не изучалось) полностью отвечает указанным правилам и полученные результаты должны пролить свет на обсуждаемую проблему.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе пульмонологического отделения многопрофильного стационара и пульмонологического центра поликлиники СКАЛ ГБУЗ «ККБ №2» г. Краснодара. Всеми пациентами подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (15 декабря 2015 года, протокол №39).

Характеристика групп наблюдения и дизайн исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами нами обследовано 526 пациентов с ХОБЛ. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

На первом этапе проведено проспективное обсервационное исследование, целью которого стало изучение структуры КВС и выявление независимых предикторов их развития у пациентов с верифицированным диагнозом ХОБЛ GOLD 2-4 (2014) [133] в сочетании с верифицированным диагнозом ХБП 1-2 стадии [31,163], находившихся на обследовании и лечении в пульмонологическом отделении специализированного курсового амбулаторного лечения (СКАЛ) ГБУЗ «ККБ №2». Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2009 года, в модификации 2011 года) на основе значений сывороточного креатинина [31,163]. В рамках данного этапа было обследовано 279 пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4 степени тяжести) в сочетании с хронической болезнью почек 1-2 стадии (72,8% мужчин, средний возраст $70,1 \pm 5,9$ лет, средний стаж болезни $18,1 \pm 6,9$ лет, 27,2% женщин, средний возраст $68,5 \pm 7,2$ лет, средний стаж болезни

18,5±4,9 лет). ХОБЛ средней степени тяжести (GOLD 2) диагностирована у 44,8% (125) пациентов, ХОБЛ тяжелого течения (GOLD 3) - у 49,5% (138) пациентов, ХОБЛ крайне-тяжелого течения (GOLD 4) - у 5,7% (16) пациентов. В качестве маркеров повреждения почек у 78,8% (220) пациентов зафиксировали диагностически значимые уровни альбуминурии (АУ), соответствующие стадиям А2 (81,2% (194) пациентов), А3 (18,8% (26) пациентов) по классификации KDIGO 2013 (Kidney Disease Improving Global Outcomes 2013) [163]. У 21,2% (59) пациентов, не имевших достаточного титра АУ, выявлены неспецифические изменения мочевого осадка.

Критерии включения на 1 этапе: наличие документированного диагноза ХОБЛ; наличие подтвержденного диагноза ХБП 1-2 стадии; подписанное информированное письменное согласие пациента.

Критерии исключения: документированный диагноз ХОБЛ легкого течения (GOLD 1); острые инфекционные заболевания; активный гепатит и декомпенсированный цирроз печени; инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия; нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до включения в исследование; стенокардия напряжения III-IV ФК; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (NYHA); аутоиммунные заболевания почек; онкологические заболевания; любые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; отказ от участия в исследовании; госпитализации по поводу острой хирургической, острой инфекционной патологии, летальный исход по причине, не входящей в рамки КВС.

Клиническая характеристика пациентов, обследованных на 1 этапе, представлена в таблице 1.

Медикаментозная терапия больных ХОБЛ проводилась с учетом комплексной оценки ХОБЛ (частоты обострений, спирометрических

данных, выраженности клинических симптомов) [133]. Пациенты со средне-тяжелой ХОБЛ (GOLD 2) получали антихолинергики длительного действия (тиотропия бромид, 18 мкг), либо β_2 -адреноагонисты длительного действия (индакатерол, 150 мг), при неэффективности монотерапии использовали комбинацию этих препаратов. Все пациенты с тяжелой и крайне-тяжелой ХОБЛ (GOLD 3, GOLD 4) получали длительно действующие антихолинергики (тиотропия бромид, 18 мкг) в комбинации с β_2 -адреноагонистом длительного действия (индакатерол, 150 мг); по показаниям – ингаляционные ГКС (будесонид, 160 мкг).

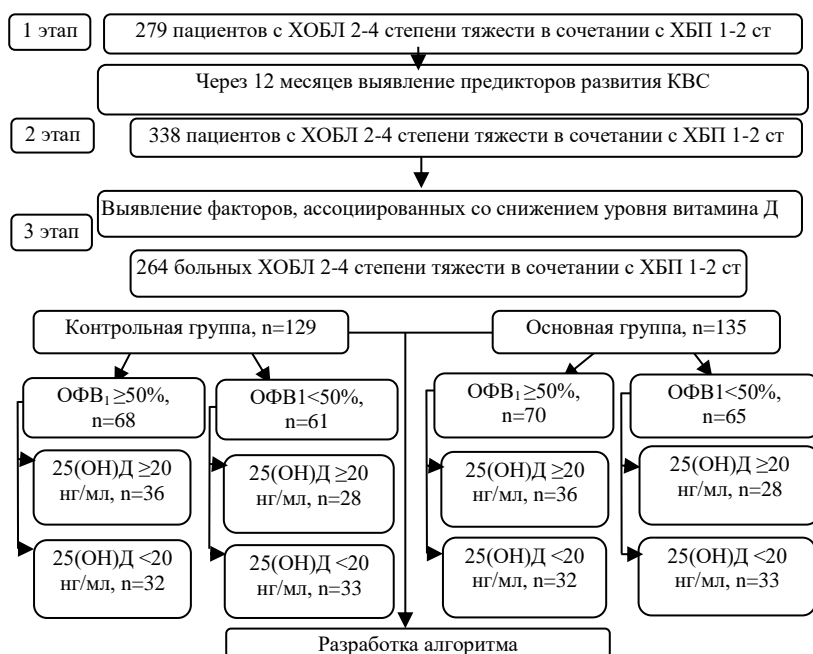


Рисунок 1. Дизайн исследования

Таблица 1 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов, обследованных на 1 этапе, n=279

	GOLD 2, n=123	GOLD 3, n=138	GOLD 4, n=16
Возраст, лет	67 (66-69) ¹	70(68-74)	69(68-74)
Мужчины/женщины, %	65,8/34,2	76,8/23,2	87,5/12,5
ИКЧ, пачка/лет	15(5-35) ²	25(15-45) ³	35(15-65)
Частота обострений ХОБЛ/год	0(0-1) ⁴	1(1-2) ⁵	2(1-3)
САТ, баллы	21(18-25) ⁶	25(18-29) ⁷	31(28-35)
mMRS, баллы	1(0-2) ⁸	2(0-2)	2(1-3)
СКФ, мл/мин/1,73м ²	82,4±3,5	76,1±4,8	68,3±6,9
АУ, мг/г	50 (0-75) ⁹	100(30-125) ¹⁰	150(75-325)
ИБС, абс/%	38/30,9% ¹²	97/70%	16/100% ¹³
АГ 1 степени, абс/%	21/17,1	32/23,2	2/12,5
АГ 2 степени, абс/%	27/22,0	52/42,3	4/25
АГ 3 степени, абс/%	39/31,7	50/40,7	10/62,5
Сахарный диабет, абс/%	21/17,1	24/17,4	5/31,3

Примечание: ¹- статистическая значимость различий между группами ХОБЛ GOLD 2 и 3, $p=0,035$, ²- статистическая значимость различий между группами ХОБЛ GOLD 2 и 3, $p=0,025$, ³- статистическая значимость различий между группами ХОБЛ GOLD 3 и 4, $p=0,014$, ⁴- статистическая значимость различий между группами ХОБЛ GOLD 2 и 3, $p=0,038$, ⁵- статистическая значимость различий между группами ХОБЛ GOLD 3 и 4, $p=0,007$, ⁶- статистическая значимость различий между группами ХОБЛ GOLD 2 и 3, $p=0,021$, ⁷- статистическая значимость различий между группами ХОБЛ GOLD 3 и 4, $p=0,022$, ⁸- статистическая значимость различий между группами ХОБЛ GOLD 2 и 4, $p=0,008$, ⁹- статистическая значимость различий между группами ХОБЛ GOLD 3 и 4, $p=0,024$, ¹⁰- статистическая значимость различий между группами ХОБЛ GOLD 3 и 4, $p=0,001$, ¹²- статистическая значимость различий между группами ХОБЛ GOLD 2 и 3, $\chi^2=40,422$, $p=0,001$, ¹³- статистическая значимость различий между группами ХОБЛ GOLD 3 и 4, $\chi^2=6,478$, $p=0,011$.

На момент включения в исследование все пациенты имели медикаментозно компенсированную сердечно-сосудистую патологию (ИБС, АГ, ХСН) на фоне комбинированной терапии: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (91,8% (256) пациентов получали эналаприл («Эналаприл») в среднесуточной дозе 12,8±6,7мг), антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II) (8,2% (23) пациентов получали кандесартан («Гипосарт») в среднесуточной дозе 13,3±3,9 мг); тиазидный диуретик (гидрохлоротиазид в суточной дозе 16,7±5,1мг); блокатор

кальциевых каналов (амлодипин («Амолдипин») в среднесуточной дозе $9,2\pm 3,9$ мг получали 93,6% (261) пациентов), 6,4%(18) пациентов получали нифедипин («Нифекард XL» в среднесуточной дозе $37,5\pm 13,6$ мг). Все пациенты получали антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке («КардиАСК» в среднесуточной дозе 100 мг). 91,8% (158) пациентов на момент включения в исследование и на его протяжении в течение года принимали препараты неактивного витамина Д в средней суточной дозе $1733,3\pm 247,9$ МЕ (1500-2000 МЕ), терапия назначалась на амбулаторном этапе врачом-терапевтом. 73,8% (127) пациентов получали гиполипидемическую терапию статинами (аторвастатин в суточной дозе $16,5\pm 4,9$ мг, розувастатин в дозе $7,2\pm 2,5$ мг). Через 12 месяцев у всех пациентов собирали анамнез сердечно-сосудистых событий (КВС): нарушения ритма сердца (НРС), не купированные на догоспитальном этапе; инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), тромбоэмболия ветвей легочной артерии. КВС фиксировались по результатам предоставленной медицинской документации. Пациенты были разделены на 2 группы: имевшие КВС в течение предшествующих 12 месяцев и без них.

Целью второго этапа стало выявление факторов риска дефицита/недостаточности витамина Д. В рамках данного этапа обследовано 338 пациентов с ХОБЛ GOLD 2-4 (2014) [133] в сочетании с ХБП 1-2 стадии [31,163]. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, обследованных на 2 этапе представлена в таблице 2. Доля мужчин составила 66,9% (средний возраст $69,4\pm 6,1$ лет, средний стаж болезни $18,5\pm 4,1$ лет); женщин - 33,1% (средний возраст $64,8\pm 7,3$ лет, средний стаж болезни $12,1\pm 5,1$ лет). ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) выявлена у 37,9% пациентов (128), ХОБЛ тяжелого течения (GOLD 3) - у 44,4% пациентов (150), ХОБЛ крайне-тяжелого течения (GOLD 4) - у 17,7% пациентов

(60). Из исследования были исключены пациенты, принимавших препараты, влияющие на уровень витамина Д (противосудорожные, антиретровирусные, холестирамин, системные глюкокортикостероиды (ГКС), противогрибковые препараты); препараты кальция и витамина Д; перенесшие оперативное лечение на околощитовидных железах, заболевания околощитовидных желез; отказавшиеся от участия в исследовании.

Таблица 2 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов, обследованных на 2 этапе, n=338

Параметры	Мужчины, n=226	Женщины, n=112
GOLD 2, абс/%	86/38,1	42/37,5
GOLD 3, абс/%	98/43,4	52/46,4
GOLD 4, абс/%	42/18,5	18/16,1
СКФ >90 мл/мин/1,73м ² , абс/%	87/38,5	48/42,9
СКФ 90-60 мл/мин/1,73м ² , абс/%	139/61,5	64/57,1
АУ 2стадии, абс/%	164/72,6	85/75,9
АУ 3 стадии, абс/%	39/27,4	27/24,1

На третьем этапе проведено проспективное рандомизированное исследование, целью которого стала оценка эффективности поддержания оптимального уровня витамина Д на морфометрические и гемодинамических показателей ремоделирования миокарда, интратрениальный кровоток, нутритивный статус и депрессивные расстройства у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии. Обследовано 264 пациента с ХОБЛ (GOLD 2-4) в сочетании с ХБП 1-2 стадии, принимавших участие в 1-м и 2-м этапах исследования. Все пациенты были рандомизированы методом "конвертов" на основную группу, составившую 135 пациентов и контрольную группу, представленную 129 пациентами. Далее исследовали уровень витамина Д и в зависимости от результата пациента относили к группе дефицита (менее 20 нг/мл), либо недостаточности (20-30 нг/мл) витамина Д. Таким образом, были сформированы 4 основные группы: группа 1о (36 пациентов) с ОФВ₁ ≥50% и уровнем витамина Д ≥20 нг/мл, группа 2о

(34 пациента) - с $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ и уровнем витамина Д < 20 нг/мл, группа 3о (31 пациент)- с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ и уровнем витамина Д ≥ 20 нг/мл, группа 4о (34 пациента)- с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ и уровнем витамина Д < 20 нг/мл; и 4 группы контроля: группа 1к (36 пациентов) с $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ и уровнем витамина Д ≥ 20 нг/мл, группа 2к (32 пациента) - с $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ и уровнем витамина Д < 20 нг/мл, группа 3к (28 пациент) - с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ и уровнем витамина Д ≥ 20 нг/мл, группа 4к (33 пациента)- с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ и уровнем витамина Д < 20 нг/мл.

Пациентам обеих групп был назначен препарат неактивного витамина Д (Аквадетрим, MEDANA PHARMA, Польша) по схеме, рекомендованной Российской Ассоциацией Эндокринологов (РАЭ). Пациентам основной группы проводили определение уровня витамина Д: на этапе окончания приема насыщающей дозы витамина Д (7000 МЕ) – на 4-й неделе в группах с недостаточностью витамина Д и на 8-й неделе в группах с дефицитом витамина Д, пациенты, достигшие значения более 34,3 нг/мл, были переведены на прием поддерживающей дозы (2000 МЕ) в сутки, при значении менее 34,3 нг/мл прием препарата был продолжен в прежней дозе с контролем уровня витамина Д еженедельно до достижения целевого уровня. Далее пациенты также были переведены на прием поддерживающей дозы (2000 МЕ). Контроль уровней витамина Д, ионизированного кальция, фосфора крови, паратиреоидного гормона (ПТГ) проводили 1 раз в 12 недель до 12 месяца исследования. Пациенты контрольной группы получали препарат витамина Д: в насыщающей дозе (7000 МЕ) 4 недели в группах с дефицитом витамина Д, 8 недель в группах с недостаточностью витамина Д, далее были переведены на прием поддерживающей дозы (2000 МЕ). Основная и контрольная группы по основным анамнестическим и клиническим показателям были сопоставимы (таблица 3, таблица 4).

Таблица 3 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной группы исследования (n=135)

	Основная группа, n=135			
	1о группа	2о группа	3о группа	4о группа
Возраст, лет	69(67-74)	70(68-76)	68(67-73)	71(69-76)
Длительность ХОБЛ, лет	7,2 ¹ (6,5-9,8)	8,1 (7,6-8,9)	10,2 (9,1-12,6)	11,6 (9,1-13,2)
АУ, мг/г	50(30-100) ²	75(30-125) ³	150(50-175) ⁴	175(100-325)
ИБС, абс./%	8/22,2 ⁵	12/35,3 ⁶	27/87,1	29/85,3 ⁷
АГ 1 степени, абс./%	21/58,3	18/52,9	15/43,4	10/29,4
АГ 2 степени, абс./%	12/33,3	13/38,2	16/51,6	16/47,1
АГ 3 степени, абс./%	3/8,4	2/8,9 ⁸	-	8/23,5
Сахарный диабет, абс./%	4/11,1	3/8,8	4/12,9	6/17,6

Примечание: ¹ - статистическая значимость различий между группами 1о и 4о, $p=0,031$, ² - статистическая значимость различий между группами 1о и 2о, $p=0,026$, ³ - статистическая значимость различий между группами 2о и 3о, $p=0,007$, ⁴ - статистическая значимость различий между группами 3о и 4о, $p=0,035$, ⁵ - статистическая значимость различий между группами 1о и 2о, $\chi^2=28,098$, $p=0,001$, ⁶ - статистическая значимость различий между группами 2о и 3о, $\chi^2=18,131$, $p=0,001$, ⁷ - статистическая значимость различий между группами 2о и 4о, $\chi^2=17,752$, $p=0,001$, ⁸ - статистическая значимость различий между группами 2о и 4о, $p=0,040$.

Таблица 4 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов контрольной группы исследования (n=129)

	Контрольная группа, n=129			
	1к группа	2к группа	3к группа	4к группа
Возраст, лет	70(67-76)	71(67-76)	68(67-78)	70(68-74)
Длительность ХОБЛ, лет	7,6 ¹ (6,4-10,2)	8,3 (7,2-8,6)	10,9 (9,6-12,1)	12,1 (9,6-13,9)
АУ, мг/г	50(30-75) ²	50(30-100) ³	150(75-175) ⁴	175(100-135)
ИБС, абс./%	7/19,4 ⁵	11/34,4 ⁶	25/89,3	27/81,8 ⁷
АГ 1 степени, абс./%	22/61,1	19/59,4	13/46,4	7/21,2
АГ 2 степени, абс./%	13/36,1	11/34,3	15/53,6	17/51,5
АГ 3 степени, абс./%	1/7,8	3/6,2	-	9/27,3
Сахарный диабет, абс./%	4/11,1	5/15,6	3/10,7	7/21,2

Примечание: ¹ - статистическая значимость различий между группами 1к и 4к, $p=0,019$, ² - статистическая значимость различий между группами 1к и 2к, $p=0,035$, ³ - статистическая значимость различий между группами 2к и 3к, $p=0,041$, ⁴ - статистическая значимость различий между группами 3к и 4к, $p=0,021$, ⁵ - статистическая значимость различий между группами 1к и 2к, $\chi^2=26,742$, $p=0,001$, ⁶ - статистическая значимость различий между группами 2к и 3к, $\chi^2=18,761$, $p=0,001$, ⁷ - статистическая значимость различий между группами 2к и 4к.

Перечень проведенных клинических, лабораторных и инструментальных исследований

Обследование больных включало общий осмотр, оценку жалоб, сбор анамнестических данных. Выраженность одышки оценивалась по шкале mMRS, качество жизни - по шкале CAT [133]. Всем пациентам выполняли антропометрию, включающую измерение роста с помощью ростомера с точностью до 0,1 см, взвешивание на электронных весах с точностью до 0,2 кг, расчет индекса массы тела (ИМТ) на основании индекса Кетле, определяемого как масса тела в кг, деленная на квадрат роста в м² [22]. Согласно классификации ВОЗ (2000), ИМТ менее 18,5 кг/м² расценивали как дефицит массы тела, ИМТ 18,5-24,9 кг/м² - как нормальное значение, избыточную массу тела классифицировали при ИМТ 25,0-29,9 кг/м², ожирение I степени - при ИМТ 30,0-34,9 кг/м², ожирение II степени - при ИМТ 35,0-39,9 кг/м², ожирение III степени - при ИМТ \geq 40,0 кг/м². [226]. Измерение АД проводили согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии, с помощью автоматического электронного тонометра OMRON M3 3 Expert [29]. Из двух измерений в анализ включали среднее значение. [22]. Степень никотиновой зависимости определяли по индексу курящего человека (ИКЧ), рассчитываемого, как количество выкуриваемых сигарет в день, умноженное на стаж курения (годы)/20 [14,29,133]. Наличие и тяжесть дыхательной недостаточности (ДН) определяли методом пульсоксиметрии с определением сатурации кислорода (SpO₂, %) [29,132].

Лабораторное исследование. Всем пациентам проводили стандартный комплекс общеклинических и биохимических лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровней глюкозы, общего белка, альбумина, мочевины, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинина,

фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), общего и ионизированного кальция крови, неорганического фосфора. Нормальными считали значения общего кальция, колеблющиеся в пределах 2,2-2,55 ммоль/л, ионизированного кальция - 1,16-1,32 ммоль/л, неорганического фосфора - 0,81-1,45 ммоль/л. У всех пациентов проводили исследование липидного статуса: уровней общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП, триглицеридов (ТГ). Гиперхолестеринемия фиксировалась при значении общего холестерина более 4 ммоль/л. Значение ЛПВП считали нормальными при показателях ≥ 1 ммоль/л у мужчин и $\geq 1,2$ ммоль/л у женщин. Значение ЛПНП считали нормальными менее 2 ммоль/л. Значения триглицеридов считали нормальными при показателях $\leq 1,7$ ммоль/л [6]. С целью оценки функционального состояния почек всем пациентам проводился расчет СКФ по формуле СКD-EPI (для европеоидной расы) [KDIGO, HONP]. Стратификация ХБП по степени снижения СКФ проводилась по классификации KDIGO (2013) и HONP (2012) [163]. Альбуминурию исследовали иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе для клинической химии OLYMPUSAU 640с использованием реагентов производства BeckmanCoulter (США) и BioSystems (Испания) [5]. Стратификацию степени альбуминурии проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO 2013, HONP 2012, где А1 – норма или незначительное повышение (Ал/Кр $< 3,0$ мг/ммоль или Об/Кр < 15 мг/ммоль), А2 – умеренное повышение (Ал/Кр 3-30 мг/ммоль или Об/Кр 15-50 мг/ммоль), А3 – значительное повышение (Ал/Кр > 30 мг/ммоль или Об/Кр > 50 мг/ммоль) [163].

Помимо стандартных лабораторных методов проводили исследование содержания сывороточного витамина 25(ОН)Д и уровня ПТГ с помощью коммерческих наборов для проведения иммуноферментного анализа (ИФА), фирмы БиоХимМак (Россия), производство DIAsource

(Бельгия). Градация по степени снижения уровня витамина Д проводилась согласно клиническим рекомендациям Российской Ассоциацией Эндокринологов (РАЭ) 2014 г [8].

Инструментальное обследование. Для выполнения поставленных задач были использованы следующие инструментальные методы исследования: электрофизиологический (ЭКГ), ультразвуковой – ультразвуковое исследование (УЗИ) почек с доплерографией, эхокардиография (ЭХО-КГ), спирометрия, пульсоксиметрия, биоимпедансометрия. Стандартная электрокардиография в 12 отведениях выполнена на электрокардиографе «Shiller AT-2 plus» (Швейцария). Всем пациентам, включенным в 3 этап исследования, до начала терапии и после ее окончания проводили ЭХО-КГ на аппарате ToshibaXario (Япония). Двухмерная комплексная ЭХО-КГ проводилась мультисекторным датчиком 2,5-4,7 Мгц согласно рекомендациям Американского общества Эхокардиографии [124]. Оценка диастолической функции проводилась при синусовом ритме в режиме импульсной доплер-ЭХО-КГ. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле R. Devereux. Выраженность ГЛЖ оценивалась по ИММЛЖ ($\text{г}/\text{м}^2$), рассчитанному, как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела. Площадь поверхности тела определяли по формуле DeBois. Нормальными значениями ИММЛЖ для женщин считали $<110 \text{ г}/\text{м}^2$, для мужчин $<125 \text{ г}/\text{м}^2$. Определяли четыре варианта геометрии ЛЖ: нормальную геометрию левого желудочка (относительная толщина стенки (ОТС) $<0,42$), концентрическое ремоделирование ЛЖ (ОТС $>0,42$, нормальный ИММЛЖ), концентрическую ГЛЖ (ОТС $>0,42$, увеличение ИММЛЖ), эксцентрическую гипертрофию левого желудочка (ОТС $<0,42$, увеличение ИММЛЖ) [209]. Определяли конечный систолический размер (КСР) ЛЖ (см) и КДР ЛЖ (см), КСО ЛЖ (мл) и КДО ЛЖ (мл), ФВ ЛЖ (%), ударный объем (УО) ЛЖ (мл), ударный индекс (УИ)

ЛЖ (мл/м²), сердечный индекс (СИ) (л/мин/м²), среднее давление легочной артерии (СДЛА) (мм рт.ст.). Систolicкую функцию ЛЖ считали сохраненной при ФВ ЛЖ более 55% (L.Teicsholz). Оценка диastolicкой функции ЛЖ осуществлялась доплер ЭХО-КГ методом с помощью показателей трансмитрального диastolicкого потока (ТМДП) и потока в легочных венах. При оценке ТМДП определяли соотношение скоростей раннего (пик E) и позднего (пик A) диastolicкого наполнения ЛЖ (E/A), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления раннего диastolicкого наполнения ЛЖ (DT). При оценке спектра легочного венозного потока определяли соотношение систolicческой и диastolicческой антеградных волн спектра легочных вен (S/D), скорость предсердной волны в легочных венах (Ar), продолжительность ретроградного кровотока в легочных венах (PV Arduration), систolicскую фракцию потока в легочных венах (SFPV). ДДЛЖ оценивали по 3 типам: I тип – замедленное расслабление, II тип -псевдонормализация и III тип – рестриктивный [11].

Оценку функции внешнего дыхания проводили на спирографе «EasyOnePro» фирмы «Ultrasound Spirometry Lab» (Швейцария). Анализировали ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ), постбронходилатационная величина которого, согласно спирографическим критериям диагностики ХОБЛ (GOLD, 2014), был менее 0,70 [210]. Легкое течение ХОБЛ (GOLD 1) диагностировали при ОФВ₁ ≥80%, среднее тяжелое (GOLD 2) – 50% ≤ ОФВ₁ <80%, тяжелое (GOLD 3) – 30% ≤ ОФВ₁ <50%, крайне тяжелое (GOLD 4) – ОФВ₁ <30%. С целью проведения дифференциального диагноза с бронхиальной астмой всем пациентам проводили бронходилатационный тест с β₂-адреноагонистами короткого действия (сальбутамол в дозе 400 мкг) [210]. Пульсоксиметрию проводили с помощью напалечного пульсоксиметра «md300 c3» (Китай).

УЗДГ почечных сосудов проводили в горизонтальном положении пациента. Оценка внутривисочечного кровотока и анализ спектра доплеровской волны проводили в режимах цветового и энергетического доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерографии секторальным датчиком на 3,5МГц. Кровоток в почечной артерии (ПА) оценивали в устье и воротах каждой почки. Оценку проводили в 5 различных междольевых и 5 дуговых артериях - выполняли несколько измерений в верхнем и нижнем полюсах и среднем сегменте почки. Оценивали скорости кровотока: максимальную систолическую и конечно-диастолическую в м/с, рассчитывали индекс резистентности как показатель периферического сопротивления по формуле: $RI = (\text{максимальная систолическая скорость} - \text{максимальная диастолическая скорость}) / \text{максимальная систолическая скорость}$. Оценивали состояние почечного кровотока в режиме ЦДК [26].

Биоимпедансный анализ состава тела (БИА) осуществляли с помощью аппарата АВС-01 «Медасс» (Россия) [1]. Обследование проводили по стандартной методике, в положении пациента лежа на спине с использованием одноразовых электродов в области правого лучезапястного и голеностопного суставов. С помощью программного обеспечения компьютера получены следующие показатели тканевого состава тела: фазовый угол (ФУ), индекс массы тела (ИМТ), жировая масса (ЖМ), безжировая масса (БЖМ), скелетно-мышечной массы (СМ). Индексы ЖМ, БЖМ, СМ рассчитывали по формуле: $\text{величина} / \text{рост, м}^2$ [1].

Синдром мальнутриции диагностировали в соответствии с рекомендациями консенсуса ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism): ИМТ $< 18,5$ кг/м, непреднамеренная потеря веса $> 10\%$ за неопределенный срок или $> 5\%$ за последние 3 месяца в сочетании с ИМТ < 20 кг/м² для лиц моложе 70 лет и ИМТ < 22 кг/м² для лиц ≥ 70 лет,

показатель ИБЖМ $<15 \text{ кг/м}^2$ для женщин и $<17 \text{ кг/м}^2$ для мужчин [117]. При одновременном повышении уровня СРБ $>5 \text{ мг/л}$ и/или снижении концентрации альбумина в сыворотке крови $<35 \text{ г/л}$ в сочетании с диагностическими критериями синдрома мальнутриции диагностировали недостаточность питания, связанную с воспалением [117]. При нормальных значениях СРБ и альбумина сыворотке крови устанавливался диагноз синдрома мальнутриции без сопутствующего воспаления.

Саркопения была диагностирована в соответствии с критериями EWGSOP (The European Working Group on Sarcopenia in Older People), основанными на учете мышечной массы, силы и работоспособности [227]. Точкой отсечения для диагностики снижения мышечной массы стали значения индекса скелетной мускулатуры (ИСМ) $\leq 8,50 \text{ кг/м}^2$ для мужчин и $\leq 5,75 \text{ кг/м}^2$ для женщин. Низкую мышечную силу оценивали с помощью динамометра кистевого ДК-50. Пациенты выполняли 3 измерения для обеих рук, за интегративный показатель принимали среднее значение после выполнения теста обеими руками. Физические характеристики оценивали с помощью теста скорости, нормальными значениями считали скорость ходьбы более $0,8 \text{ м/сек}$ [227].

Опросники и шкалы. Симптомы депрессии оценивали с помощью клинического интервью, гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS-15), включающей 15 вопросов. Нормальными считали показатели 0-4 баллов, легкая депрессия - 5-7 баллов, умеренная депрессия - 8-11 баллов, тяжелая депрессия - 12-15 баллов [214].

Риск развития осложнений ИБС в ближайшие 8 лет оценивали по шкале PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) посредством компьютерной программы CERCA (Coronary Events Risk Calculator) [72,123]. Шкала включает в себя 3 немодифицируемых фактора риска (возраст, ИМ в анамнезе, наследственная отягощенность) и 6

модифицируемых факторов (статус курения, систолическое АД, уровни общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, наличие сахарного диабета).

Определение приверженности терапии. Приверженность к медикаментозному лечению оценивали с помощью специализированного опросника Мориски - Грина по ряду параметров [179].

Регулярность приема лекарственных препаратов изучалась с помощью вопроса в опроснике: «Как вы принимаете лекарства?». Варианты ответов:

- (1) ежедневно все лекарства;
- (2) ежедневно только часть лекарств;
- (3) с пропусками все лекарства;
- (4) с пропусками только часть лекарств;
- (5) по своему усмотрению.

Под регулярностью приема препаратов подразумевался ответ 1 – «ежедневный прием всех назначенных лекарств». Выполнение рекомендаций врачей – по ответу на вопрос: «Выполняете ли Вы рекомендации врачей?» с вариантами ответов:

1. да;
2. иногда;
3. никогда.

Под выполнением рекомендаций подразумевался ответ 1. «да» [179]. Приверженным терапии считали пациентов, давших положительный ответ (№1) на вопросы по регулярности приема лекарств и выполнения рекомендаций врачей.

Статистические методы исследования. Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы «Excel 2013», пакета прикладных программ «MedCalc for Windows» (версия

17,4). Применяли методы описательной статистики: изучали качественные и количественные переменные. С целью выбора метода анализа проводили определение характера распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для описания параметрических переменных использовали среднюю арифметическую M и стандартное отклонение SD , для непараметрических – медиану и межквартильный интервал [p25-p75]. Доли и относительные частоты выражены в процентах. Для оценки статистической значимости различий относительных показателей (частот, долей) использовали критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для клинически значимых эффектов представлена величина относительного риска и ее 95% доверительный интервал (95% ДИ). При сравнении двух независимых групп применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. С целью множественного сравнения в исследуемых группах применяли критерий Стьюдента для множественных сравнений для параметрических данных и критерий Крускала-Уоллиса – для непараметрических. Корреляционные связи изучали с помощью рангового метода Спирмена. Использовали двусторонние варианты статистических критериев. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Определение факторов, влияющих на эффективность терапии проводили с использованием метода множественного регрессионного анализа, выявление факторов, влияющих на уровень витамина Д, а также предикторов развития КВС осуществляли с помощью логистического регрессионного анализа. Соотношение чувствительности и специфичности получаемых прогностических моделей оценивали с помощью ROC-кривых [10,19].

ГЛАВА 3. ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ И АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Факторы, влияющие на риск развития кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической болезнью почек 1-2 стадии

На первом этапе исследования была проведена оценка и анализ основных факторов риска развития КВС. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5 -Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ и ХБП 1-2 стадии (n=279)

Показатель	Значение (Me[25p-75p])
ОФВ ₁ , %	46(37-70)
Обострения ХОБЛ, количество/год	2(2-4)
ИМТ, кг/м ²	27,1(23,25-32,1)
ЛПВП, ммоль/л	1,4(1,1-1,6)
ЛПНП, ммоль/л	4,3(3,1-4,6)
ТГ, ммоль/л	2,1(1,6-2,4)
Общий холестерин, ммоль/л	5,2(4,6-5,9)
ИКЧ, пачка/лет	30(5-45)
СКФ, мл/мин/1,73м ²	82(76-85)
АУ, мг/г	150(70-310)
Витамин Д, нг/мл	33,6(17,8-36,8)
СРБ, мг/л	4,8(2,2-11,9)
Баллы по шкале PROCAM	52(49-64)

Нормальные значения ИМТ имели 39 % (104) больных ХОБЛ, дефицит массы тела - 5 % (14) пациентов, избыточную массу тела - 23 % (62) пациентов, ожирение 1 степени - 26% (69) пациентов, ожирение 2 степени - 6 % (15), ожирение 3 степени - 1 % (3) (рисунок 2).

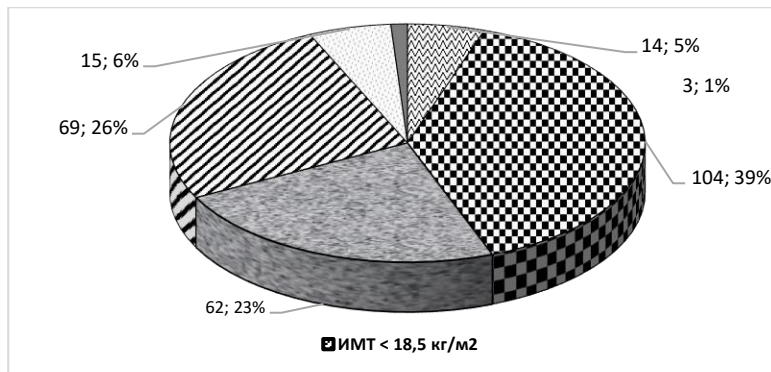


Рисунок 2 - Структура индекса массы тела в исследуемой группе больных ХОБЛ

Выявлена положительная корреляция средней силы между показателями ИМТ и ОФВ₁ ($r=0,61$, $p=0,03$), отрицательная корреляция средней силы между частотой обострений ХОБЛ в год и ИМТ ($r=-0,67$, $p=0,004$)

У 85,6 % (239) пациентов ХОБЛ выявлена гиперхолестеринемия. Показатели ЛПНП выше целевых значений зарегистрированы у большинства пациентов - 81,4% (272), нормальные значения ЛПВП - менее чем у трети пациентов - 27,9%, гипертриглицеридемия выявлена у 79,9% пациентов (223).

У 78,8% (220) пациентов зарегистрированы диагностически значимые уровни, соответствующие стадиям А2, А3 (68,8% vs 10,1%).

Дефицит витамина Д выявлен у 33,4% (73) пациентов, недостаточность витамина Д - у 11,8 % (33), адекватные уровни витамина Д - у 54,8 % (153) пациентов.

Значения СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м² имели 5,7% (16) пациентов, СКФ 89-60 мл/мин/1,73 м² – 94,3 % (263) пациентов.

Суммарный балл по шкале PROCAM свидетельствовал о более чем 40 % вероятности риска развития осложнений ИБС в течение последующих 8 лет у 36,6% (102) пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии, 20-40% вероятность риска выявлена у 9,6% (27) пациентов, 10-20 % риск - у 49,5 % (138), 5-10 % риск - у 3,2 % (9), 2-5 % риск - у 1,1 % (3).

Через 12 месяцев пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия и отсутствия КВС за исследуемый период. Результаты сравнительного анализа выявили достоверные различия между группами пациентов с КВС и без них по ряду показателей (таблица 6).

Структура распределения пациентов по степени снижения ОФВ₁ в группе, перенесших КВС и без них, статистически значимо различалась: количество больных со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) было статистически значимо выше в группе пациентов без зафиксированных КВС (49,7% vs 3,6% $p=0,001$), статистическая разница также достигнута по количеству больных с крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 4) (32,1% vs 2,8%, $p=0,001$), количество больных с тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3) в обеих группах было сопоставимо (64,3% vs 47,5%, $\chi^2=2,607$, $p=0,107$).

Выявлены отрицательные корреляции средней силы между значением ОФВ₁ и показателем частоты обострений ХОБЛ в год ($r=-0,67$, $p=0,01$), значениями ОФВ₁ ($r=-0,61$, $p=0,012$) и уровнем АУ ($r=-0,63$, $p=0,019$), между величиной ОФВ₁ и уровнем СРБ ($r=-0,59$, $p=0,040$), значениями ОФВ₁ и ИКЧ ($r=-0,67$, $p=0,020$). Положительные корреляции средней силы зафиксированы между значениями ОФВ₁ и показателями ИМТ ($r=-0,62$, $p=0,020$), значениями ОФВ₁ и показателями уровня витамина Д ($r=0,67$, $p=0,003$), а также выраженностью симптомов ХОБЛ по

шкале mMRC ($r=0,59$, $p=0,020$). Подавляющее большинство пациентов обеих групп были активными курильщиками, среди которых преобладали лица мужского пола ($p=0,004$).

Таблица 6 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов с большими кардиоваскулярными событиями и без них ($n=279$)

Показатели	Группа КВС, n=28	Группа без КВС, n=251	Значение p
Возраст, лет	72,4±2,4	61,9±4,5	0,041
М/Ж, n	21/7	182/69	
ОФВ ₁ , %	45(38-52)	69,5(61-75)	0,001
Обострения ХОБЛ раз/год	2(2-4)	1(1-2)	0,001
ИМТ, кг/м ²	32,8(18,4-37,5)	28,1(19,1-36,2)	0,875
ЛПВП, ммоль/л	1,1(0,3-1,2)	1,6(1,5-1,7)	0,014
ЛПНП, ммоль/л	4,2(3,9-4,7)	4,0(3,9-4,3)	0,246
ТГ, ммоль/л	2,2(2,1-2,3)	2,3(2,2-2,4)	0,186
ОХ, ммоль/л	5,0(4,1-5,5)	5,9(4,7-6,9)	0,004
ИКЧ, пачка/лет	30(15-61,2)	15(9,3-30)	0,031
СКФ, мл/мин/1,73м ²	74,8(69,1-76,0)	82,1(80,1-84,6)	0,001
АУ, мг/г	300(70-310)	140(50-210)	0,021
Витамин Д, нг/мл	18,5(14,7-24,2)	34,5(33,6-35,9)	0,001
СРБ, мг/л	3(2,4-8,6)	3,8(1,2-7,6)	0,678
Сумма баллов по шкале PROCAM	68(60,8-70,5)	52(49-62)	0,001
СД, %	16,2	13,2	0,068
АГ, %	81,1	62	0,004

Статистическая значимая разница получена при анализе частоты обострений ХОБЛ у пациентов обеих подгрупп: в группе, перенесших КВС большая часть больных соответствовала критериям "частых обострений ХОБЛ" относительно группы пациентов без КВС (67,8% vs

18,5%, $\chi^2=40,953$, $p=0,001$). При анализе по гендерному признаку частые обострения ХОБЛ статистически значимо чаще регистрировались среди лиц мужского пола в обеих подгруппах ($p=0,001$). Отрицательная корреляция средней силы выявлена между показателями частоты обострения ХОБЛ в год и уровнем витамина Д ($r=-0,65$, $p=0,001$). Кроме того, положительные корреляции средней силы зафиксированы между частотой обострений ХОБЛ в год и выраженностью симптомов ХОБЛ по шкалам mMRC ($r=0,49$, $p=0,031$) и САТ ($r=0,53$, $p=0,042$).

Значения общего холестерина были статистически значимо ниже в группе пациентов, перенесших КВС. Количество больных ХОБЛ, имеющих нормальные значения общего холестерина, между группами также статистически значимо различалось, причем большее их количество зафиксировано в группе пациентов, перенесших КВС (21,6% vs 13,2 %, $\chi^2=5,165$, $p=0,022$). При анализе по гендерному признаку значения общего холестерина в группе пациентов, перенесших КВС были сопоставимы, в группе пациентов без КВС более высокие значения зафиксированы у лиц мужского пола ($p=0,001$). Выявлена отрицательная корреляция средней силы между значениями общего холестерина и показателями ОФВ₁ в группе пациентов, перенесших КВС ($r=-0,64$, $p=0,003$).

Вся когорта пациентов, перенесших КВС, имела значения СКФ в пределах 89-60 мл/мин/1,73м², в группе пациентов без КВС СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м² зафиксированы у 6,6% пациентов (16). Выявлена отрицательная корреляция средней силы между значениями СКФ и выраженностью симптомов ХОБЛ по шкале mMRC ($r=0,46$, $p=0,042$).

Распределение пациентов по стадиям АУ в обеих группах статистически значимо различалось: альбинурия, соответствующая стадии А2, зарегистрирована у 39,3% пациентов (11) группы перенесших КВС, что статистически значимо ниже частоты среди пациентов с аналогичными

показателями в группе без КВС (39,3% vs 73,1%, %, $\chi^2=15,894$, $p=0,001$). Доли пациентов, соответствующих критериям АУ стадии А3 также различались между группами, большее число пациентов, соответствующих данному критерию зафиксировано в группе КВС (60,7% vs 3,2%, $\chi^2=91,544$, $p=0,001$).

Выявлены положительные корреляции средней силы между значениями АУ и показателями частоты обострений ХОБЛ в год ($r=0,59$, $p=0,022$), значениями СРБ ($r=0,61$, $p=0,008$), отрицательная корреляция средней силы между значениями СРБ и уровнем витамина Д ($r=-0,64$, $p=0,031$). Структура распределения пациентов по уровню витамина Д представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Структура распределения пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии по уровню витамина Д

Уровень витамина Д	Группа КВС, n=28	Группа без КВС, n=251	Значение p	χ^2
<10 нг/мл, (абс/%)	17/60,7	6/2,4	$p=0,001$	109,021
<20 нг/мл, (абс/%)	9/32,2	61/24,3	$p=0,378$	0,358
≥ 20 и <30 нг/мл, (абс/%)	2/7,1	31/12,4	$p=0,412$	-
≥ 30 нг/мл, (абс/%)	-	153/60,9	$p=0,215$	-

Из представленных данных можно сделать вывод о том, что структура распределения пациентов по уровню витамина Д имела межгрупповые различия: статистически большее количество больных с тяжелым дефицитом витамина Д выявлено в группе пациентов, перенесших КВС, по остальным параметрам группы были сопоставимы.

Выявлены статистически значимые различия при межгрупповом сравнении вероятности развития коронарной смерти или первого инфаркта миокарда в течение 10 лет по шкале PROCAM (таблица 8).

Таблица 8 - Стратификация риска развития коронарной смерти или первого инфаркта миокарда в течение 10 лет по шкале PROCAM в основной и контрольной группах

Интервал	Группа КВС, n=28	Группа без КВС, n=251	p	χ^2
> 40%, (abc/%)	20/71,4	82/32,7	p=0,001*	16,316*
20-40%, (abc/%)	1/3,6	26/1,3	p=0,232	-
10-20%, (abc/%)	6/21,4	132/52,6	p=0,001*	9,785*
5-10%, (abc/%)	1/3,6	8/3,2	p=0,941	-
2-5%, (abc/%)	-	3/1,2	p=0,554	-

Представленные данные свидетельствуют о том, что статистически значимо большее количество пациентов группы перенесших КВС имело риск развития коронарной смерти или первого инфаркта миокарда в течение 10 лет >40% (71,4% vs 32,7, $\chi^2=16,316$, p=0,001), также статистическая разница достигнута по количеству пациентов, входящих в категорию риска 10-20%, подавляющее большинство из них не имело КВС за предшествующие 12 месяцев (21,4% vs 52,6, $\chi^2=9,785$, p=0,001).

Выявлены положительные корреляции слабой силы между суммой баллов по шкале PROCAM и значениями ОФВ₁ (r=0,36, p=0,031), частотой обострений ХОБЛ в год (r=0,39, p=0,02), положительная корреляция средней силы зафиксирована между показателями суммы баллов по шкале PROCAM и выраженностью симптомов ХОБЛ по шкале САТ (r=0,71, p=0,042). Отрицательные корреляции средней силы обнаружены между суммой баллов по шкале PROCAM и уровнем витамина Д (r=-0,61, p=0,015), а также показателями ИМТ (r=-0,64, p=0,036).

Таким образом, в группе больных, перенесших КВС, присутствовало статистически значимо большее количество больных среднетяжелым (GOLD 2) и крайне тяжелым (GOLD 4) течением ХОБЛ, основная масса

пациентов была представлена лицами с частыми обострениями ХОБЛ, большая часть из которых мужчины. Статистически значимо более высокие значения общего холестерина, напротив, зафиксированы в группе пациентов без КВС. Пациенты, соответствующие критериям А3 стадии альбуминурии, статистически значимо чаще встречались в группе КВС, кроме того, вся группа была представлена больными с СКФ в пределах 89-60 мл/мин/1,73м², что соответствует С2 стадии по рекомендациям KDIGO. По уровню витамина Д были достигнуты статистически значимые различия, в большей степени за счет пациентов с тяжелым дефицитом витамина Д, составивших 60,7% пациентов группы КВС. При ранжировании больных по вероятности развития коронарной смерти или первого ИМ в течение 10 лет по шкале PROCAM достоверно большее количество пациентов, имеющих более чем 40% риск, зафиксирован в группе КВС.

Структура сердечно-сосудистых событий у больных хронической обструктивной болезнью в сочетании с хронической болезнью почек 1-2 стадии

Нами проанализирована структура КВС, зарегистрированных у пациентов через 12 месяцев. Всего зафиксировано 30 КВС: у 40% (12) пациентов выявлено НРС, не купированное на догоспитальном этапе, ТЭЛА - у 17% (5) пациентов, ИМ - у 23% (7) пациентов, инсульт - у 20% (6) пациентов, у 2 больных - сочетание 2 КВС, а именно НРС и ТЭЛА, НРС и инсульт (рисунок 3).

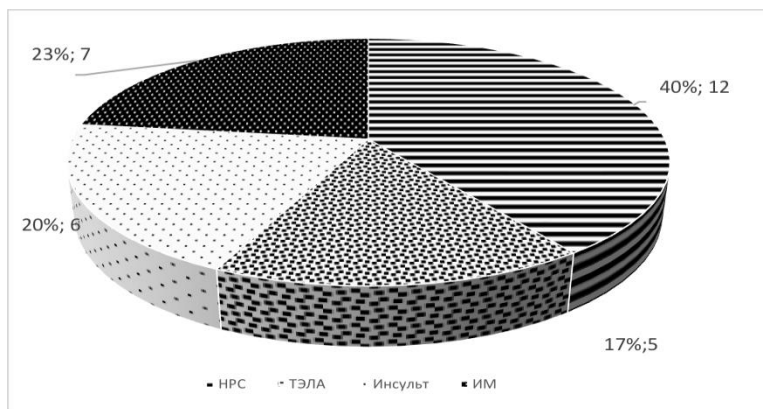


Рисунок 3 - Структура КВС в исследуемой группе

Затем нами проанализирована частота различных КВС в зависимости от выраженности факторов риска (таблица 9). Согласно полученным нами данным, НРС статистически значимо чаще регистрировали у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3), частыми обострениями и альбуминурией, соответствующей стадии А3 (KDIGO, 2013). Пациенты с диагностированным ИМ имели наиболее низкие значения $ОФВ_1$, что соответствовало критериям крайне тяжелого течения ХОБЛ. Наибольшее количество инсультов зафиксировано у больных с недостаточностью витамина Д.

Таблица 9 - Частота КВС у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии в зависимости от уровня факторов риска

Показатель	НРС*	ИМ®	ТЭЛА	Инсульт ^а	Значение р
ОВФ ₁					
• $\geq 50 < 80$	1	0	1	0	p* _{2,3} =0,003 p® _{2,3} =0,013
• $\geq 30 < 50$	11	2	5	2	
• < 30	0	5	4	4	
Частота обострений ХОБЛ в год					
• ≥ 2	11	4	4	5	p*=0,02
• ≤ 1	1	3	1	2	
ЛПВП					
Мужчины:					
• ≥ 1 ммоль/л	5	2	1	2	
• < 1 ммоль/л	2	3	3	3	
Женщины:					
• $> 1,2$ ммоль/л	2	1			
• $< 1,2$ ммоль/л	3	1	1	1	
Общий холестерин, ммоль/л					
• < 4 ммоль/л	2	2	1	1	
• > 4 ммоль/л	10	5	4	5	
Альбуминурия, мг/г					
• 30-300	1	1	0	1	p*=0,004
• > 300	11	6	5	5	
Витамин Д, нг/мл					
• < 10	8	4	4	1	p ^а =0,048
• < 20	2	3	1	5	
• ≥ 20 и < 30	2				
Баллы по шкале PROCAM					
• $> 40\%$					
• 20-40	10	5	4	3	
• 10-20				1	
• 5-10	2	2		2	
			1		

Примечание: * - статистическая значимость различий по частоте встречаемости НРС, ® - статистическая значимость различий по частоте ОКС, ^а - достоверность различий по частоте ОНМК.

Прогностическая значимость уровня витамина Д в оценке риска развития кардиоваскулярных нарушений у больных с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической болезнью почек 1-2 стадии

Учитывая полученные межгрупповые различия, а также многофакторность шкалы PROCAM, для построения модели, описывающей влияние отдельных факторов риск развития КВС, выполнен логистический регрессионный анализ данных (таблица 10).

Таблица 10 – Прогностическое значение факторов риска кардиоваскулярных событий в логистическом регрессионном анализе у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии

Факторы риска КВС	β	ОШ (95% ДИ)	Тест Вальда	Значение р
Уровень витамина Д, нг/мл	- 0,29	0,75 (0,61 – 0,96)	6,59	0,001
Частота обострений ХОБЛ, раз/год	1,53	4,6 (1,59 – 13,4)	7,85	0,005
Величина СКФ, мл/мин/1,73м ²	- 0,27	0,76(0,64 – 0,91)	8,9	0,003
Баллы по шкале PROCAM	0,14	1,15(1,1 – 1,3)	4,4	0,003

Полученная модель подтверждает статистическую значимость таких факторов, как частота обострений ХОБЛ в год, значение СКФ и суммы баллов по шкале PROCAM в качестве предикторов развития КВС, и демонстрирует значимую роль уровня витамина Д у больных ХОБЛ в прогнозировании риска развития КВС, что подтверждается высоким коэффициентом детерминации ($R^2=0,76$) и свидетельствует о высокой достоверности результатов, так как значение случайной дисперсии ниже факториальной. Критерий Хосмера-Лемешова, равный 0,8, также подтверждает высокую предиктивную способность модели. Площадь под кривой

для модели составила 0,95. С целью выявления точек отсечения для факторов риска КВС проведен ROC-анализ переменных (таблица 11).

Таблица 11 – Чувствительность и специфичность предикторов кардиоваскулярных событий у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии

Факторы риска КВС	Витамин Д, нг/мл	Частота обострений/ год	СКФ, мл/мин/1,73м ²	Шкала PROCAM
Точка отсечения	≤34,3	≥ 2	≤80	>56
Чувствительность, %	91,89	56,76	86,49	83,8
Специфичность, %	51,65	80,99	67,36	66,5
Площадь под кривой	0,725	0,738	0,796	0,775
95% ДИ	0,668 – 0,776	0,682 – 0,789	0,743 – 0,841	0,721 – 0,822
Значение p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

По результатам проведенного многофакторного и ROC-анализа установлено, что независимыми предикторами развития КВС в 12-ти месячный срок у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП являются: сумма баллов по шкале PROCAM >56, частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 месяцев ≥ 2, СКФ ≤80 мл/мин/1,73м², уровень витамина Д ≤34,3 нг/мл.

Затем нами была сформирована бинарная база данных факторов в зависимости от точки отсечения относительно каждого пациента, методом логистической регрессии выявлена значимость каждого фактора (таблица 12).

Далее каждому из факторов присвоена балльная градация: уровень витамина Д ≤ 34,3 нг/мл – 4 балла, СКФ ≤80 мл/мин/1,73м² – 1 балл,

частота обострений в год ≥ 2 – 2 балла, сумма баллов по шкале PROCAM >56 – 18 баллов.

Методом ROC – анализа выявлена точка отсечения для данной шкалы, которая составила >20 баллов, что соответствует высокому риску развития кардиоваскулярных осложнений (рисунок 4).

Таблица 12 – Результаты регрессионного анализа

Факторы	β	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал
Уровень витамина Д $\leq 34,3$ нг/мл	0,61	0,78	0,66-0,92
Частота обострений/год ≥ 2	0,24	0,54	0,37-0,79
СКФ ≤ 80 мл/мин/1,73м ²	0,12	0,18	0,10-0,22
Сумма баллов по шкале PROCAM >56	1,77	5,85	1,75-21,83

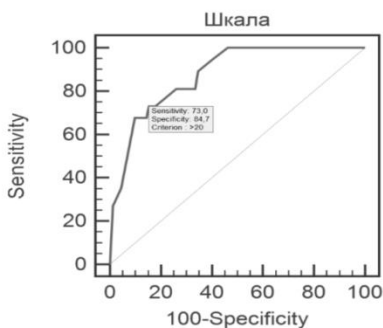


Рисунок 4 - ROC - кривая для разработанной шкалы

Площадь под кривой для данной модели составила 0,876 (0,831-0,912), чувствительность 73,0 % специфичность 84,7% ($p=0,0001$) относительно шкалы PROCAM, где площадь под кривой составила 0,774 (0,720-0,822), чувствительности 83,8%, специфичность 66,5% ($p=0,0001$) (рисунок 5).

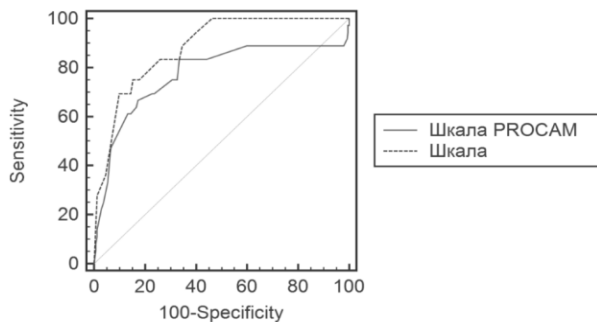


Рисунок 5 - Сравнения ROC - кривых для шкалы PROCAM и разработанной шкалы.

Далее выявлены сочетания факторов, определяющих низкий и высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений: низкому риску соответствует сочетание суммарного балла по шкале PROCAM >56 и СКФ ≤ 80 мл/мин/1,73м², сочетание суммарного балла по шкале PROCAM >56 и частоты обострений ХОБЛ за предшествующий год ≥ 2 , либо изолированное наличие суммарного балла по шкале PROCAM >56 , а высокому риску - сочетание балла по шкале PROCAM >56 и одновременного выявления значений уровня витамина Д $\leq 34,3$ нг/мл или частоты обострений ХОБЛ за предшествующий год ≥ 2 , или СКФ ≤ 80 мл/мин/1,73м² и частоты обострений ХОБЛ за предшествующий год ≥ 2 .

**ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА
ДЕФИЦИТА/НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА Д У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК
1-2 СТАДИИ**

На втором этапе исследования проведена оценка ФР дефицита/недостаточности уровня витамина Д. Клинико-лабораторная характеристика обследуемой группы представлена в таблице 13.

Таблица 13 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии ХБП (n=338)

Показатель	Уровень (Ме (25p-75p))
Возраст, лет	69(67-78)
ОФВ ₁ , %	58(22-69)
Обострения ХОБЛ, количество/год	3(2-5)
ИКЧ, пачка/лет	44(24-87)
ИМТ, кг/м ²	25,4(22,6-31,9)
СРБ, мг/л	5(3-8)
Фибриноген, г/л	5(3-7)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,2(7,8-13,9)
СКФ, мл/мин/1,73м ²	76,5(62,8-96,1)
АУ, мг/моль	2,6(0,8-5,8)
Баллы по шкале GDS-15	9(7-13)
Общий холестерин, ммоль/л	6,7(4,6-7,2)
Инсоляция, ч/нед	94,5(38,5-152)
Витамин Д, нг/мл	25,1(12,8-35,7)

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от исходного значения уровня витамина Д: 1 группа - 115 пациентов с нормальным уровнем витамина Д, 2 группа - 223 пациента с дефицитом и недостаточностью витамина Д (таблица 14).

Таблица 14 - Факторы риска снижения уровня витамина Д в зависимости от исходного значения у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии

	Пациенты с уровнем витамина Д < 30 нг/мл n=223	Пациенты с уровнем витамина Д ≥30 нг/мл n=115	Значение р
Возраст, лет	71(69-74)	73(70-78)	0,212
Пол, м/ж	202/81	24/31	0,003
ОФВ ₁ , %	49 (44-54)	69(65-74)	0,001
Обострения ХОБЛ, количество/год	3(2,2-5)	2(1-2,7)	0,012
ИКЧ, пачка/лет	52(44-58)	22(15-62)	0,022
ИМТ, кг/м ²	23,6(22,1-26,7)	28,2(24,3-30,6)	0,036
СРБ, мг/л	6(5-8)	5(3-6)	0,007
Фибриноген, г/л	5(4-6)	5(3-6)	0,234
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,1(8,4-12,6)	8,2(7,9-11,9)	0,312
СКФ, мл/мин/1,73м ²	69(62-76)	74(70-76)	0,027
АУ, мг/г	95(30-150)	150(30-170)	0,002
Баллы по шкале GDS-15	8(6-9)	6(5-9)	0,045
Общий холестерин, ммоль/л	4,2(4,1-6,2)	5,7(4,2-7,1)	0,022
Инсоляция, ч/нед	67(48-91)	112(56-128)	0,008
САТ, баллы	23(21-28)	18(15-21)	0,001
mMRS, баллы	2(2-3)	2(1-2)	0,046
Витамина Д, нг/мл	11,5(7,5-15)	36(31-39)	0,001

Величина ОФВ₁ и частота обострений ХОБЛ в год между группами статистически значимо различались. Большую часть пациентов группы с уровнем витамина Д менее нормальных значений составили больные с тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3) - 67,3% (150) пациентов, ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) выявлена у 5,8% (13) пациентов, крайне тяжелая ХОБЛ (GOLD 4) - у 26,9% (60) пациентов. Группа пациентов с адекватными значением уровня витамина Д представлена больными со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2). Таким образом, обнаружены

статистически значимые различия в структуре тяжести течения ХОБЛ между пациентами с различным уровнем витамина Д (таблица 15).

Таблица 15 - Структура тяжести течения ХОБЛ у пациентов с адекватными и низкими значениями уровня витамина Д

	Пациенты с уровнем витамина Д < 30 нг/мл n=223	Пациенты с уровнем витамина Д ≥30 нг/мл n=115	Значение p
GOLD 2, абс./%	13/5,2*#	115/100	0,001
GOLD 3, абс./%	150/67,3*#	-	0,001
GOLD 4, абс./%	60/26,9*#	-	0,001
Значение p	p [*] =0,001, χ ² =178,829 p [#] =0,001, χ ² =71,283 p [#] =0,001, χ ² =34,659		

Проведен анализ взаимосвязи уровня витамина Д и значений ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии в каждой из групп (таблица 16).

Таблица 16 - Взаимосвязь уровня витамина Д и значений ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии

	Группа пациентов с уровнем витамина Д < 30 нг/мл n=223			Группа пациентов с уровнем витамина Д ≥30 нг/мл n=115			Значение p
	>50 n=13	30-50 n=150	<30 n=60	>50 n=115	30-50 n=0	<30 n=0	
Уровень витамина Д, нг/мл	11 (6-15) ^{αβ}	9 (7-11) ^α	8 (6,2-11,5) ^β	36 (32-39)			p ^α =0,615 p ^β =0,416

Согласно полученным нами данным, уровень витамина Д статистически значимо снижался с нарастанием тяжести ХОБЛ в группе пациентов со значениями уровня витамина Д менее нормальных. Подобной

зависимости в группе пациентов с дефицитом витамина Д выявлено не было. Получены статистически значимые отрицательные корреляции средней силы между значениями уровня витамина Д и показателями ОФВ₁ ($r=-0,69$, $p=0,002$), значениями ИКЧ и показателями ОФВ₁ ($r=-0,61$, $p=0,001$), положительная корреляция средней силы между значениями ОФВ₁ и показателями ИМТ ($r=0,67$, $p=0,005$).

Частота обострений ХОБЛ была статистически выше в группе пациентов со значениями уровня витамина Д менее нормальных ($p=0,012$). Проведен анализ взаимосвязи данных параметров в обследуемой группе пациентов (таблица 17).

Таблица 17 - Взаимосвязь уровня витамина Д и частоты обострений ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии

	Группа пациентов с уровнем витамина Д < 30 нг/мл, n=223		Группа пациентов с уровнем витамина Д ≥30 нг/мл, n=115		Значение p
	Редкие обострения (≤1 в год)	Частые обострения (≥2 в год)	Редкие обострения (≤1 в год)	Частые обострения (≥2 в год)	
Частота обострения ХОБЛ, в год					
Уровень витамина Д, нг/мл	12,5(10,1-14,5) [†]	9,2(7,5-11,2) [‡]	38,3(34,3-39,2) [®]	33,5(32,1-37,5) [®]	p [*] =0,032 p [®] =0,045

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом снижении уровня витамина Д при увеличении частоты обострений ХОБЛ в группах с различным исходным уровнем витамина Д. Выявлены положительная корреляция средней силы между интенсивностью курения и частотой обострений ХОБЛ ($r=0,72$, $p=0,032$), отрицательная корреляция средней силы между частотой обострений ХОБЛ в год и уровнем витамина Д ($r=-0,74$, $p=0,026$).

Уровень фибриногена выше нормы зарегистрирован у 53,6% (181) пациентов, статистически значимо чаще более высокие значения фибриногена встречались в группе пациентов с уровнем витамина Д менее нормальных значений (61,4% vs 12,2%, $\chi^2=74,492$, $p=0,001$). Выявлена отрицательная корреляция средней силы между уровнями витамина Д и фибриногена ($r=-0,69$, $p=0,028$), положительная корреляция средней силу между значениями фибриногена и частотой обострений ХОБЛ в год, показателями СРБ ($r=0,51$, $p=0,008$), суммой баллов по шкале GDS-15 ($r=0,66$, $p=0,042$).

Лейкоцитоз имел место у 23,9% (81) пациентов; по данному параметру группы пациентов с различным уровнем витамина Д были сопоставимы. Выявлена отрицательная корреляция слабой силы между значениями уровня витамина Д и уровнем лейкоцитов крови ($r=-0,59$, $p=0,034$).

Значения СРБ выше нормальных зафиксированы у 75,3% (168) пациентов группы со значениями уровня витамина Д менее нормальных и у 59,1% (68) пациентов группы с недостаточностью витамина Д ($p=0,189$). Выявлена отрицательная корреляция средней силы между значениями СРБ и уровнем витамина Д ($r=-0,60$, $p=0,034$), положительная корреляция средней силы между значениями СРБ и показателем частоты обострения ХОБЛ в год ($r=0,62$, $p=0,047$), значениями СРБ и выраженностью симптомов ХОБЛ по шкале mMRC ($r=0,58$, $p=0,039$).

Показатели общего холестерина в группах были сопоставимы, выявлена отрицательная корреляция слабой силы выявлена между значениями уровней витамина Д и общего холестерина ($r=0,29$, $p=0,029$) в обеих группах.

Нормальный психоэмоциональный статус выявлен у 27,2% (92) пациентов, статистически значимо чаще встречался в группе с адекватными значениями уровня витамина Д (62,6% vs 8,9%, $\chi^2=53,841$, $p=0,001$).

Легкая депрессия выявлена у 56,2% (190) пациентов, умеренно выраженные депрессивные расстройства – у 13,1% (44) пациентов всей выборки. Оба нарушения психоэмоционального статуса статистически значимо чаще встречались в группе пациентов со значениями уровня витамина Д менее нормальных (68,2% vs 33%, $\chi^2=51,081$, $p=0,001$, 17,5% vs 5,2%, $\chi^2=9,900$, $p=0,002$), умеренные депрессивные расстройства зафиксированы у 62,1% (217) пациентов, их частота в группах с различным уровнем витамина Д была сопоставима. Тяжелая депрессия выявлена у 3,3% (12) пациентов всей выборки, вся когорта пациентов представлена больными ХОБЛ со значениями уровня витамина Д менее нормальных ($p=0,001$). Проведен анализ взаимосвязи суммы баллов по шкале GDS-15 и уровня витамина Д (таблица 18).

Таблица 18 - Значения уровня витамина Д в зависимости от выраженности депрессивных расстройств у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии

Показатели	Группа пациентов с уровнем витамина Д < 30 нг/мл, n=223				Группа пациентов с уровнем витамина Д ≥30 нг/мл, n=115				Значение p
	0-4 n=20	5-7 n=152	8-11 n=39	12-15 n=12	0-4 n=72	5-7 n=38	8-11 n=6	12-15 n=0	
Сумма баллов по шкале GDS-15									
Уровень витамина Д, нг/мл	18,2 (12,3-23,7) ^к **	13,6 (8,5-16,9) а&к	10,4 (8,8-14,9) ^{д*}	8,1 (6,1-12,7) г°	37,1 (34,1-38,6)	32,9 (31,2-34,8)	32,4 (31,1-33,9)	-	$p^к=0,002$ $p^д=0,003$ $p^а=0,001$ $p^г=0,001$ $p^°=0,001$

Статистически значимые различия в значениях уровня витамина Д выявлены в группе пациентов с низким уровнем витамина Д между когортами пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом и легкими депрессивными расстройствами ($p=0,002$), легкими и умеренно

выраженными депрессивными расстройствами ($p=0,003$), легкими и тяжелыми депрессивными расстройствами ($p=0,001$), нормальным психоэмоциональным статусом и умеренно выраженными и тяжелыми депрессивными расстройствами ($p=0,001$, $p=0,001$ соответственно).

Отрицательные корреляции средней силы выявлены между уровнем витамина Д и суммой баллов по шкале GDS-15 ($r=-0,63$ $p=0,032$), показателями частоты обострений ХОБЛ в год и суммой баллов по шкале GDS-15 ($r=0,69$ $p=0,004$).

Показатели СКФ в анализируемых группах были сопоставимы. Показатели СКФ 89-60 мл/мин/1,73м² выявлены у 60,1% пациентов (203), СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м² - у 39,9% пациентов (135 человек), среди которых доля пациентов с гиперфилтрацией (СКФ >120 мл/мин/1,73м²) составила 11,5% (39 человек). Выявлена отрицательная корреляция слабой силы между значениями СКФ и частотой обострения ХОБЛ в год ($r=-0,39$, $p=0,031$).

Нормальный ИМТ имели 37,9% (128) пациентов, избыточную массу тела - 30,2% (102), ожирение I степени - 23,9% (81), ожирение II степени - 6,2% (21), ожирение III степени - 1,8%(6) пациентов. Выявлена положительная корреляция средней силы между ИМТ и частотой обострений ХОБЛ в год ($r=0,74$, $p=0,003$), между уровнем витамина Д и ИМТ ($r=0,69$, $p=0,021$).

Инсоляция оценивалась путем опроса пациентов, в ходе которого предлагалось оценить время ежедневного пребывания на солнце в предшествующие 6 недель в часах, далее показатели суммировали и умножали на коэффициент, характеризующий площадь тела, закрытой одеждой (0,1 - практически все тело; 0,25 - более чем 50%; 0,5 - 50%; 0,75 - менее чем 50%). Интенсивность инсоляции статистически значимо различалась между группами пациентов с разным уровнем витамина Д.

Выявлена отрицательная корреляция средней силы между значениями уровня витамина Д и показателями инсоляции ($r=-0,74$, $p=0,032$), а также отрицательная корреляция средней силы между частотой обострений ХОБЛ в год и интенсивностью инсоляции ($r=-0,62$, $p=0,004$).

Значения альбуминурии во всей выборке пациентов зафиксированы в диапазоне показателей, соответствующих стадиям А2, А3 (более 3 мг/ммоль). Статистически значимо более высокие средние показатели выявлены в группе пациентов со значениями уровня витамина Д менее нормальных (таблица 19). Выявлены отрицательные корреляции средней силы между частотой обострений ХОБЛ в год и показателями альбуминурии ($r=-0,64$, $p=0,001$), между значениями уровня витамина Д и показателями альбуминурии ($r=-0,66$, $p=0,025$).

Таблица 19 - Показатели альбуминурии в группах пациентов с дефицитом и недостаточностью витамина Д

Стадия альбуминурии	Группа пациентов с уровнем витамина Д ≥ 30 нг/мл, n=115	Группа пациентов с уровнем витамина Д < 30 нг/мл, n=223	Значение p
АУ 2 стадии, мг/г	70(40-120)	150(100-175)	0,021
АУ 3 стадии, мг/г	320(310-340)	350(310-370)	0,039

С целью построения модели, описывающей вклад отдельных факторов в формирование уровня витамина Д у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии, выполнен логистический регрессионный анализ данных (таблица 20).

В ходе проведения множественной регрессии с пошаговым включением признаков были выявлены факторы, вносящие статистически значимый вклад в формирование уровня витамина Д у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии: частота обострений ХОБЛ за

предшествующие 12 месяцев, ИКЧ, уровни СРБ и СКФ, интенсивность инсоляции, сумма баллов по шкале GDS-15. что подтверждается высоким коэффициентом детерминации ($R^2=0,81$) и свидетельствует о высокой достоверности результатов, так как значение случайной дисперсии ниже факториальной. Критерий Хосмера-Лемешова, равный 0,9, также подтверждает высокую предиктивную способность модели. Площадь под кривой для модели составила 0,96.

Таблица 20 – Прогностическое значение факторов риска дефицита/недостаточности витамина Д у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании хронической болезнью почек 1-2 стадии

Факторы риска	B	ОШ (95% ДИ)	Тест Вальда	Значение p
Обострения ХОБЛ, количество/год	1,13	3,11(1,10-8,82)	4,55	0,036
ИКЧ, пачка/лет	0,06	1,06(1,01-1,12)	5,56	0,018
СРБ, мг/л	0,80	2,23(1,11-4,45)	5,14	0,023
СКФ, мл/мин/1,73м ²	-0,13	0,87(0,78-0,98)	4,50	0,025
Баллы по шкале GDS-15	0,60	1,82(1,04-3,20)	4,40	0,036
Инсоляция, ч/нед	-0,05	0,95(0,91-0,99)	5,51	0,020

С целью выявления точек отсечения для факторов риска дефицита/недостаточности витамина Д проведен ROC-анализ переменных (таблица 21). По результатам проведенного многофакторного и ROC-анализа установлено, что факторами риска дефицита/недостаточности витамина Д у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии являются: частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 месяцев > 2 , значение ИКЧ >5 пачка/лет, уровень СРБ >5 мг/л, значение СКФ $\leq 74,8$ мл/мин/1,73м², сумма баллов по шкале GDS-15 >8 , инсоляция <94 ч/нед.

Таблица 21 – Чувствительность и специфичность факторов риска дефицита/недостаточности витамина Д у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии

	Обострения ХОБЛ, количество /год	ИКЧ, пачка/лет	СРБ, мг/л	СКФ, мл/мин/1,73м ²	Баллы по шкале GDS-15	Инсоляция, ч/нед
Точка отсечения	>2	>55	>5	≤74,8	>8	<94
Чувствительность, %	50	70	60	85	80	82,5
Специфичность, %	93,9	97,7	78,8	97,7	75,8	87,9
Площадь под кривой	0,728	0,798	0,728	0,824	0,814	0,827
95% ДИ	0,612-0,826	0,687-0,883	0,507-0,838	0,717-0,903	0,705-0,895	0,720-0,905
Значение р	0,0001	0,0001	0,045	0,0001	0,0001	0,0001

Факторы риска неэффективности стандартной терапии в достижении целевых значений уровня витамина Д у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической болезнью почек 1-2 стадии

Проведен анализ динамики уровня витамина Д на фоне терапии препаратом неактивного витамина Д у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии. К окончанию первого этапа терапии количество пациентов, достигших целевого уровня витамина Д в основной группе, составило 30,4% (41) пациентов и различалось в зависимости от тяжести течения ХОБЛ и уровня витамина Д (таблица 22).

Таблица 22 - Частота достижения целевых значений уровня витамина Д у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии после окончания приема насыщающей дозы препарата неактивного витамина Д

	1-я группа, n=36	2-я группа, n=34	3-я группа, n=31	4-я группа, n=34	Значение p
Абс/%	36/100	2/5,8	3/9,6	-	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ =0,001

Средние значения уровня витамина Д на данном этапе исследования также статистически значимо различались как между группами, так по отношению к исходным данным (таблица 23).

Таблица 23 - Динамика уровня витамина Д до начала терапии и к окончанию приема насыщающей дозы по стандартной схеме

Показатель	1-я группа, n=36	2-я группа, n=34	3-я группа, n=31	4-я группа, n=34	Значение p
Витамин Д, нг/мл	39(37-41)	19(17-22)	29(22-31)	15(9-18)	p ₁₋₂ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₃₋₄ =0,001
Значение p (до и после начала терапии)	p=0,001	p=0,022	p=0,027	p=0,021	

Также было проведено исследование уровней общего и ионизированного кальция крови, неорганического фосфора и ПТГ для исключения токсического эффекта (таблица 24).

Таблица 24 - Показатели общего и ионизированного кальция крови, неорганического фосфора и ПТГ к концу приема насыщающей дозы препарата неактивного витамина Д

Показатель	1-я группа, n=36	2-я группа, n=34	3-я группа, n=31	4-я группа, n=34
Общий кальций, ммоль/л	2,37 (2,35-2,46)	2,27 (2,36-2,39)	2,38 (2,36-2,41)	2,37 (2,36-2,47)
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,22 (1,20-1,26)	1,21 (1,19-1,23)	1,21 (1,20-1,24)	1,21 (1,19-1,22)
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,22 (1,18-1,24)	1,23 (1,19-1,27)	1,23 (1,19-1,27)	1,24 (1,19-1,29)
ПТГ, пг/мл	64(61-65) ¹	67(66-70) ^{1,2}	62(57-69) ³	72(62-74) ^{2,3}

Примечание: ¹ - статистическая значимость различий между группами 1-й и 2-й группами, $p=0,021$, ² - статистическая значимость различий между 2-й и 4-й группами, $p=0,007$, ³ - статистическая значимость различий между 3-й и 4-й, $p=0,031$.

По результатам исследования не было выявлено статистически значимых различий между группами по уровню общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, а также не было зарегистрировано значений, превышающих нормальные показатели рассматриваемых показателей. Уровни ПТГ статистически значимо различались между группами больных: более низкие значения были зафиксированы в 1-й группе относительно 2-й группы ($p=0,021$), во 2-й группе относительно 4-й группы ($p=0,007$), в 3-й группе относительно 4 группы ($p=0,031$). Кроме того, выявлено достоверное снижение уровня ПТГ относительно исходных значений в группе 4 ($p=0,025$).

Учитывая полученные результаты, нами уточнены факторы, статистически значимо влияющие на эффективность терапии неактивным витамином Д. Для решения данной задачи, значения ОФВ₁, частоты обострений ХОБЛ в год, ИМТ, ИКЧ, СКФ, суммы баллов по шкале GDS-15 были последовательно включены в множественный регрессионный анализ для групп пациентов, подавляющее большинство из которых не

достигло целевых значений уровня витамина Д к концу первого этапа терапии. Пациенты 2 и 4 группы были объединены в одну ввиду сходных начальных значений уровня витамина Д (таблица 25, таблица 26).

Таблица 25 - Факторы, влияющие на эффективность терапии неактивным витамином Д у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии с уровнем витамина Д 20-29нг/мл

Показатель	β	T	Значение p
Витамин Д, нг/мл	0,2704	-6,204	0,001
ОВФ ₁ ,%	-0,04623	-3,697	0,002
Частота обострений ХОБЛ, количество/год	0,3717	4,776	0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ²	-0,03851	-4,396	0,003

Уравнение регрессии для данной модели имеет вид:

$Y=15,8258-0,2704*X_1+0,717*X_2-0,04623*X_3-0,03851*X_4$, где X_1 - уровень витамина Д, X_2 - Частота обострений ХОБЛ, X_3 - значение ОВФ₁, X_4 - значение СКФ.

Полученная модель подтверждает статистическую значимость таких факторов, как ОВФ₁, частота обострений ХОБЛ в год, величина СКФ, исходное значение уровня витамина Д для больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии и недостаточностью витамина Д. Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации определен как $R^2=0,87$, что говорит о высокой достоверности результатов.

Уравнение регрессии для данной модели имеет вид:

$Y=11,9394-0,08845*X_1+0,1600*X_2+0,06571*X_3+0,3597*X_4-0,04952*X_5$, где X_1 - уровень витамина Д, X_2 - баллы по шкале GDS-15, X_3 - ИМТ, X_4 - частота обострений ХОБЛ, X_5 - СКФ.

Таблица 26 - Факторы, влияющие на эффективность терапии неактивным витамином Д у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП 1-2 стадии почек с уровнем витамина Д менее 20 нг/мл

Показатель	β	T	Значение р
Витамин Д, нг/мл	-0,08845	-2,505	0,0307
Частота обострений ХОБЛ, количество/год	0,3597	-3,583	0,0054
ИМТ, кг/м ²	0,06571	2,175	0,0397
СКФ, мл/мин/1,73м ²	-0,04952	2,783	0,0119
Баллы по шкале GDS-15	0,1600	2,197	0,0460

Полученная модель подтверждает статистическую значимость таких факторов, как частота обострений ХОБЛ в год, величина СКФ, сумма баллов по шкале GDS-15, ИМТ, исходное значение уровня витамина Д для больных ХОБЛ в сочетании с дисфункцией почек и дефицитом витамина Д. Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации определен как $R^2=0,90$, что подтверждает достоверность полученных результатов.

ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ КОРРЕКЦИИ УРОВНЯ ВИТАМИНА Д У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 1-2 СТАДИИ

Ввиду того, что полученные нами результаты продемонстрировали недостаточную эффективность стандартной схемы коррекции уровня витамина Д в достижении целевого значения уровня витамина Д у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии, время приема насыщающей дозы препарата неактивного витамина Д было продлено. В данный этап работы были включены пациенты основной группы, пациенты контрольной группы получали терапию препаратами нативного витамина Д в соответствии с рекомендациями Российской Ассоциации эндокринологов [9]. Кроме того, ввиду достижения всеми пациентами группы с ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) и недостаточностью витамина Д целевых значений уровня витамина Д по окончании стандартного времени приема насыщающей дозы, данная группа также была исключена из исследования. Таким образом, на данном этапе работы рассматривали 3 группа пациентов, различных по тяжести течения ХОБЛ (2 группа – GOLD 2, 3 и 4 группы – GOLD 3-4), и уровню витамина Д (2 и 4 группы – дефицит витамина Д, 3 группа – недостаточность витамина Д) Всем пациентам проводили еженедельное определение уровня витамина Д (рисунок 6).

Из приведенных данных можно заключить, что, в среднем, целевые значения уровня витамина Д были достигнуты на 5-13 неделе терапии. В более ранние сроки значения $>34,3$ нг/мл достигали пациенты 2 и 3 групп, пациентам 4 группы потребовалось максимальное время для достижения целевого значений.

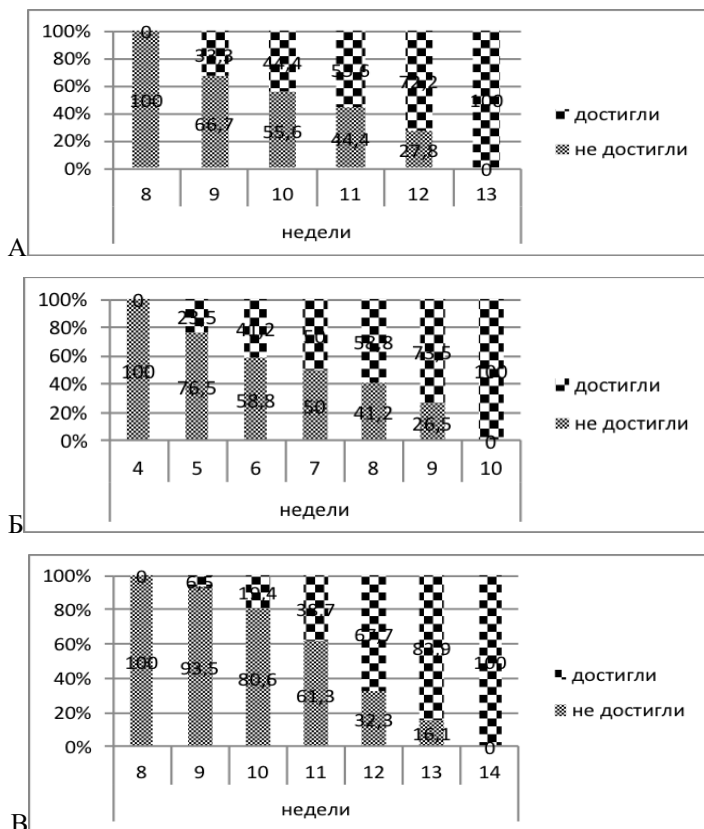


Рисунок 6. Динамика значений уровня витамина Д: А - для 2-й группы, Б - для 3-й группы, В - для 4 группы.

С целью оптимизации работы практикующего врача-специалиста была создана компьютерная программа "Система расчета времени достижения целевого уровня витамина Д у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек" в виде онлайн-калькулятора, позволяющая после внесения индивидуальных показателей больного ХОБЛ, автоматически рассчитать необходимое для достижения оптимального уровня витамина Д время приема препарата в дозе 7000МЕ в сутки

(рисунок 7). Для работы данной программы минимальные требования к ЭВМ: операционная система WindowsXP и выше; пакет .NET Framework версии 3.5 и выше; центральный процессор с частотой 1,6 ГГц; ОЗУ 1024 Мб; пространство на жестком диске для исполняемого файла и библиотек 11,9 МБ (12 492800 байт). Минимальное пространство для базы данных пациентов 384 КБ (393 216 байт), размер файла увеличивается с процессом сохранения данных о исследованиях.

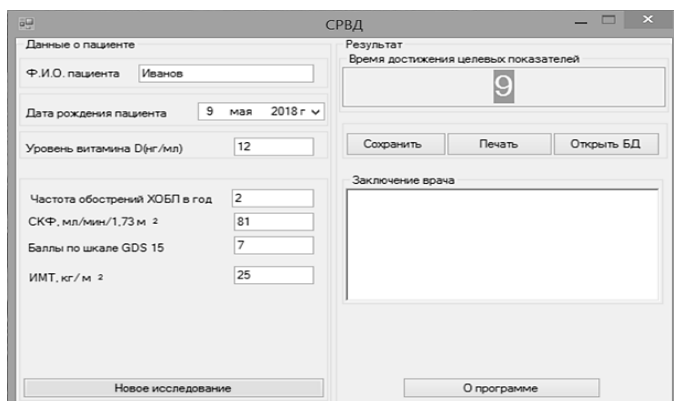


Рисунок 7 - Окно автоматического расчета времени приема насыщающей дозы неактивного витамина Д у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии.

После достижения целевых значений уровня витамина Д все больные были переведены на прием 2000 МЕ препарата неактивного витамина Д под контролем общего и ионизированного кальция крови, неорганического фосфора, уровня ПТГ и витамина Д каждые 12 недель.

Анализ динамики уровня витамина Д на фоне приема 2000 МЕ препарата неактивного витамина Д представлен в таблице 27.

Таблица 27 - Динамика значений уровня витамина Д у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии на фоне приема 7000МЕ неактивного витамина Д

Группы	24 недели	36 недель	48 недель	60 недель
1 группа	48(41-51)	42(38-46)	38(35-49)	36(35-41)
2 группа	45(41-49)	37(30-42)	36(35-39)	33(32-36)
3 группа	46(44-49)	37(33-42)	36(35-39)	34(31-36)
4 группа	41(39-44)	36(35-36)	26(21-28)	

Из представленных данных можно сделать вывод о том, что в группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) с исходным дефицитом витамина Д на 48 неделе терапии зафиксировано снижение уровня витамина Д менее целевого значения, что требует повторного контроля уровня витамина Д на данном сроке. В группах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) вне зависимости от исходного значения уровня витамина Д значения выше целевых посредством предложенной нами терапии поддерживаются до 60-й недели, далее также необходим повторный контроль с решением вопроса о коррекции проводимой терапии. Алгоритм коррекции уровня витамина Д у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии представлен на рисунке 8.

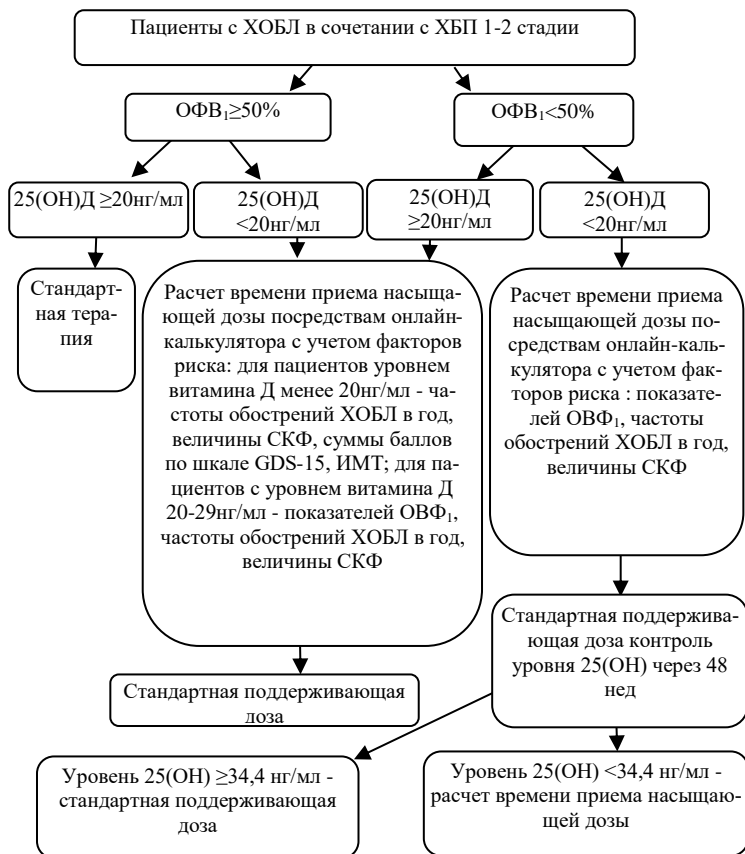


Рисунок 8 - Алгоритм коррекции уровня витамина Д у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии.

Первый этап включает в себя проведение спирометрии и определение пациента в группу $ОФВ_1 \geq 50\%$ или с $ОФВ_1 < 50\%$. Далее, в каждой из групп проводится контроль уровня витамина Д и причисление пациента к группе дефицита (< 20 нг/мл), либо недостаточности (20-30 нг/мл) витамина Д. Таким образом, формируются 4 группы пациентов: 1-я группа с $ОФВ_1 \geq 50\%$ и уровнем витамина Д ≥ 20 нг/мл, 2-я группа - с $ОФВ_1 \geq 50\%$ и уровнем витамина Д < 20 нг/мл, 3-я группа - с $ОФВ_1 < 50\%$ и уровнем

витамина Д ≥ 20 нг/мл, 4-я группа- с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ и уровнем витамина Д < 20 нг/мл. На следующем этапе группе пациентов с $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ и уровнем витамина Д ≥ 20 нг/мл назначается стандартная терапия коррекции уровня витамина Д, а в 3-х остальных группах проводится расчет времени достижения целевого значения приема насыщающей дозы витамина Д посредством онлайн - калькулятора с учетом факторов риска: для групп пациентов с $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ и $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ с уровнем витамина Д менее 20 нг/мл, таких, как частота обострений ХОБЛ в год, величина СКФ, сумма баллов по шкале GDS-15, ИМТ, для группы пациентов с $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ и уровнем витамина Д 20-30 нг/мл – показателей ОФВ_1 , частоты обострений ХОБЛ в год, величины СКФ. После окончания приема препарата неактивного витамина Д в дозе 7000 МЕ всем пациентам рекомендован прием поддерживающей дозы в объеме 2000 МЕ. Группам пациентов с $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ и уровнем витамина Д < 20 нг/мл и $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ и уровнем витамина Д 20-30 нг/мл следующий контроль уровня витамина Д необходимо проводить через 12 месяцев терапии. Пациентам с $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ и уровнем витамина Д менее 20 нг/мл повторный контроль необходим на 48 неделе терапии, при значениях уровня витамина Д $< 34,3$ нг/мл показан повторный расчет времени достижения целевого уровня витамина Д.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ ВИТАМИНОМ Д У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 1-2 СТАДИИ

На данном этапе в исследование было включено 264 пациента, 135 из которых составили основную группу, 129 - группу контроля. Клинико-лабораторная характеристика представлена в таблицах 28, 29. Из приведенных данных можно заключить, что пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по основным клинико-лабораторным характеристикам. ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) диагностирована у 51,8 % (70) пациентов основной группы исследования и у 52,7% (68) пациентов группы контроля, ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (GOLD 3,4) - у 48,2% (65) пациентов основной группы и у 47,2% (61) пациентов группы контроля. Отрицательная корреляция средней силы зафиксирована между значениями ОФВ₁ и частотой обострений ХОБЛ в обеих группах пациентов ($r=-0,52$, $p=0,03$). Наиболее выраженной корреляционная взаимосвязь была в подгруппах с различной тяжестью течения ХОБЛ и дефицитом витамина Д основной группы и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д группы контроля ($r=0,65$, $p=0,015$, $r=0,64$, $p=0,025$, $r=0,60$ $p=0,035$). Кроме того, отрицательная корреляция средней силы зафиксирована между значениями ОФВ₁ и суммой баллов по шкале GDS-15 ($r=0,64$, $p=0,02$). При межгрупповом анализе выявлено усиление взаимосвязи в подгруппах дефицита витамина Д, зафиксирована сильная положительная корреляция ($r=0,78$, $p=0,001$ vs $r=0,74$, $p=0,02$ vs $r=0,71$, $p=0,007$) в подгруппах среднетяжелого (GOLD 2) и тяжелого и крайне тяжелого (GOLD 3,4) течения ХОБЛ основной группы и среднетяжелого (GOLD 2) течения ХОБЛ

контрольной группы соответственно. Статистически значимо большее число пациентов с частыми обострениями ХОБЛ встречалось в подгруппах с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) относительно групп ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) в основной группе (7,2% vs 35,4, $\chi^2=16,353$, $p=0,001$).

Таблица 28 - Клинико-лабораторная характеристика основной группы
(n=135)

Показатель	Основная группа, n=135				Значение p
	1о группа	2о группа	3о группа	4о группа	
ОФВ ₁ , %	72(62-77)	52(51-56)	46(32-48)	40(38-47)	$p_{1o-2o}=0,005$ $p_{2o-3o}=0,001$
Обострения ХОБЛ, количество/год	1(0-1)	1(1-2)	2(1-3)	3(3-4)	$p_{3o-4o}=0,002$ $p_{2o-3o}=0,026$ $p_{1o-2o}=0,031$
ИМТ, кг/м ²	29,3(27,1-37,5)	26,3(25,4-28,6)	24,5(21,5-27,1)	21,6(20,9-26,8)	$p_{3o-4o}=0,031$ $p_{2o-3o}=0,034$
ИКЧ, пачка/лет	10(5-23)	18(11-27)	30(18-38)	34(21-38)	$p_{2o-3o}=0,007$
СКФ, мл/мин/1,73м ²	76 (78-69)	72 (76-62)	69 (63-75)	62 (60-73)	$p_{3o-4o}=0,021$ $p_{2o-3o}=0,031$
Сумма баллов по шкале GDS-15	5(3-5)	6(4-8)	8(6-9)	11(11-13)	$p_{1o-2o}=0,032$ $p_{3o-4o}=0,001$ $p_{2o-3o}=0,034$
Витамин Д, нг/мл	25 (20-26)	13 (9-18)	24 (22-25)	11 (5-14)	$p_{1o-2o}=0,001$ $p_{3o-4o}=0,001$
Кальций общий, ммоль/л	2,38(2,34-2,46)	2,4(2,39-2,51)	2,37(2,36-2,41)	2,36(2,31-2,45)	нд
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,21(1,18-1,25)	1,19(1,17-1,23)	1,20(1,19-1,21)	1,22(1,17-1,26)	нд
ПТГ, пг/мл	65 (64-68)	69 (68-70)	62 (55-67)	76 (68-79)	$p_{1o-2o}=0,019$ $p_{3o-4o}=0,001$ $p_{2o-4o}=0,001$
SAT	19(16-22)	22(18-27)	24(22-29)	28(24-34)	$p_{3o-4o}=0,024$ $p_{2o-4o}=0,001$
mMRS	2(0-2)	2(1-2)	2(2-3)	3(2-4)	$p_{1o-2o}=0,031$ $p_{3o-4o}=0,039$ $p_{2o-4o}=0,001$

Таблица 29 – Клинико-лабораторная характеристика контрольной группы (n=129)

Показатель	Контрольная группа, n=129				Значение p
	1к группа	2к группа	3к группа	4к группа	
ОФВ ₁ , %	74(67-76)	53(49-59)	44(31-47)	37(35-49)	p _{1к-2к} =0,009 p _{2к-3к} =0,015
Обострения ХОБЛ, количество/год	1(0-1)	1(1-2)	2(1-3)	3(2-4)	p _{1к-2к} =0,034 p _{2к-3к} =0,031 p _{3к-4к} =0,003
ИМТ, кг/м ²	31,2 (24,9-35,1)	27,2 (24,3-29,7)	23,7 (21,8-28,2)	20,6 (19,8-25,8)	p _{3к-4к} =0,042 p _{2к-3к} =0,027
ИКЧ, пачка/лет	12 (5-27)	20 (10-25)	32 (18-34)	36 (19-39)	p _{2к-3к} =0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ²	77 (81-67)	71 (60-74)	69 (60-72)	64 (60-78)	p _{3к-4к} =0,009
Сумма баллов по шкале GDS-15	5(2-6)	6(2-8)	8(5-9)	11(11-13)	p _{1к-2к} =0,021 p _{3к-4к} =0,001 p _{2к-3к} =0,022
Витамин Д, нг/мл	23 (20-25)	12 (8-19)	25 (21-27)	12 (6-15)	p _{1к-2к} =0,001 p _{3к-4к} =0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,37 (2,30-2,45)	2,38 (2,36-2,49)	2,36 (2,35-2,41)	2,36 (2,30-2,45)	нд
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,20 (1,17-1,25)	1,19 (1,15-1,24)	1,21 (1,19-1,22)	1,22 (1,16-1,26)	нд
ПТГ, пг/мл	65 (63-68)	69 (68-71)	63 (57-68)	74 (68-79)	p _{1к-2к} =0,029 p _{3к-4к} =0,001 p _{2к-4к} =0,001
САТ	19(15-23)	21(15-26)	23(22-29)	28(26-32)	p _{3к-4к} =0,034 p _{2к-4к} =0,001
mMRS	2(0-2)	2(1-2)	2(2-3)	3(2-4)	p _{1к-2к} =0,024 p _{3к-4к} =0,042 p _{2к-4к} =0,001

Аналогичное межгрупповое различие было зафиксировано в группе контроля (8,8% vs 40,9, $\chi^2=20,429$, p=0,001). Статистически значимой разницы по данному параметру между основной и контрольной группами достигнуто не было (p=0,305).

Достигнута статистически значимая разница по частоте обострений ХОБЛ между группами пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, различных по уровню витамина Д: группы 3о-4о (48,3% vs 79,4, $\chi^2=6,826$, $p=0,009$); группы 3к-4к - (25% vs 54,4, $\chi^2=5,467$, $p=0,020$). Пациенты с частыми обострениями ХОБЛ имели более низкие значения СКФ, относительно остальной когорты пациентов, $p=0,001$. Выявлена отрицательная корреляция средней силы между частотой обострений ХОБЛ в год и уровнем витамина Д во всей когорте пациентов ($r=0,75$, $p=0,003$), а также между частотой обострений ХОБЛ в год и значениями ИМТ ($r=0,69$, $p=0,022$).

Среднее значение ИМТ в группе исследования составило 25,5(22,3-35,2) кг/м² и было сопоставимо со значениями в группе контроля ($p=0,369$). Нормальный показатель ИМТ имели 63,7% (86) пациентов основной группы 61,2% (79) группы контроля, избыточная масса тела зафиксирована у 26,7% (36) пациентов основной группы, 24,8% (32) пациентов группы контроля, ожирение I степени - у 6,7%(9) пациентов основной группы, 9,3% (12) пациентов группы контроля, ожирение II степени - у 2,9% (4) пациентов основной группы, 4,7% (6) пациентов группы контроля. Статистически значимых различий в структуре распределения по ИМТ выявлено не было. Отрицательная корреляция средней силы зафиксирована между значениями ИМТ и ИКЧ во всей выборке пациентов ($r=-0,61$, $p=0,022$), достигающая максимальных значений в группах 2о ($r=-0,76$, $p=0,001$) и 4к ($r=-0,72$, $p=0,002$). Кроме того, отрицательная корреляция средней силы выявлена между значениями ИМТ и уровнем ПТГ в группах 4о ($r=-0,69$, $p=0,003$), 2к ($r=-0,71$, $p=0,04$), 4к ($r=0,67$, $p=0,007$).

Значения СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м² имели 5,7% (15) пациентов, СКФ 89-60 мл/мин/1,73 м² – 94,3% (249) пациентов. Статистически значимой разницы по структуре распределения пациентов в соответствии со

значениями СКФ между основной и контрольной группами выявлено не было. Отрицательная корреляция средней силы зафиксирована между значениями СКФ и суммой баллов по шкале GDS-15 ($r=-0,69$, $p=0,003$) во всей выборке пациентов.

Распределение пациентов по степени выраженности депрессивных расстройств в основной и контрольной группах были сопоставимы. Нормальный психоэмоциональный статус выявлен у 30,4% (38) пациентов основной группы и у 29,5% (38) пациентов контрольной группы, легкая депрессия диагностирована у 37,8% (51) пациентов основной группы и у 34,9% (45) пациентов контрольной группы, умеренные депрессивные расстройства выявлены у 19,2% (26) пациентов основной группы и у 20,9% (27) пациентов контрольной группы, тяжелая депрессия диагностирована у 12,6% (20) пациентов основной группы и у 14,7% (19) пациентов контрольной группы. Положительные корреляции средней силы выявлены между суммой баллов по шкале GDS-15 и частотой обострений ХОБЛ в год как в основной так и в контрольной группах ($r_{осн}=0,59$, $p=0,022$ vs $r_{контр}=0,62$, $p=0,031$), между выраженностью симптомов ХОБЛ по шкале САТ и суммой баллов по шкале GDS-15 ($r_{осн}=0,66$, $p=0,031$ vs $r_{контр}=0,65$, $p=0,022$).

Динамика нутритивного статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической болезнью почек 1-2 стадии на фоне терапии витамином Д

Ввиду недостаточной прогностической значимости ИМТ в прогнозировании риска КВС, нами был проведен биоимпедансный анализ состава тела, оценка силовых и функциональных характеристик мышечной ткани на фоне терапии витамином Д.

На начальном этапе исследования был выявлен ряд закономерностей в показателях как биоимпедансометрии так и функциональных и силовых характеристик мышечной ткани при межгрупповом сравнении основной и контрольной группы.

Показатель жировой массы (ЖМ) имел тенденцию к снижению у больных от среднетяжелой (GOLD 2) к крайне тяжелой ХОБЛ (GOLD 3,4), достигнув статистической разницы в значениях между группами со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д как основной ($p=0,032$), так и контрольной группе ($p=0,041$). Значения индекса жировой массы (ИЖМ) также имели тенденцию к снижению, статистически достоверная разница зафиксирована между группами с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и различным уровнем витамина Д как в основной группе ($p=0,022$), так и в группе контроля ($p=0,007$). Показатели безжировой массы тела (БЖМТ) имели выраженную динамику к снижению: достоверная разница зафиксирована между группами со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и недостаточностью витамина Д и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д ($p=0,041$), между группами с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и различным уровнем витамина Д ($p=0,005$) основной группы. Аналогичные закономерности выявлены в группе контроля ($p=0,015$, $p=0,024$ соответственно). В значениях индекса безжировой массы (ИБЖМ) зафиксированы сходные изменения: статистически значимые различия зафиксированы между группами со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и недостаточностью витамина Д и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д ($p=0,003$), между группами с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и различным

уровнем витамина Д ($p=0,002$) основной группы и группы контроля ($p=0,01$, $p_3=0,004$ соответственно). Показатели скелетной массы (СМ) статистически значимо различались между группами с ХОБЛ различной степени тяжести (GOLD 2 и 3,4) и недостаточностью витамина Д основной ($p=0,003$) и контрольной групп ($p=0,043$), и между группами с ХОБЛ тяжелого и крайне-тяжелого течения (GOLD 3,4) и различным уровнем витамина Д основной группы ($p=0,029$). Статистическая разница в значениях индекса скелетной массы (ИСМ) выявлена между группами с ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) и различным уровнем витамина Д как основной ($p=0,032$), так и контрольной групп ($p=0,001$) и между группами с ХОБЛ тяжелого и крайне-тяжелого течения (GOLD 3,4) и различным уровнем витамина Д также основной ($p=0,003$) и контрольной групп ($p=0,035$). Статистически значимая разница в показателях фазового угла (ФУ) выявлена лишь между группами с ХОБЛ тяжелого и крайне-тяжелого течения (GOLD 3,4) и различным уровнем витамина Д основной ($p=0,003$) и контрольной групп ($p=0,026$). Показатели скорости движения статистически значимо различались между группами с ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) и дефицитом витамина Д и с ХОБЛ тяжелого и крайне-тяжелого течения и недостаточностью витамина Д как в основной группе ($p=0,007$), так и в контрольной ($p=0,009$), и между группами с ХОБЛ тяжелого и крайне-тяжелого течения (GOLD 3,4) и различным уровнем витамина Д основной группы ($p=0,012$). Значения динамометрии достигли статистически значимой разницы между группами с ХОБЛ тяжелого и крайне-тяжелого течения (GOLD 3,4) и различным уровнем витамина Д основной группы ($p=0,022$).

Динамика показателей нутритивного статуса до начала терапии и после ее окончания у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2)

в сочетании с ХБП 1-2 стадии и недостаточностью витамина Д представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Динамика показателей биоимпедансометрии до и после окончания терапии у больных ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) в сочетании с ХБП 1-2 стадии и недостаточностью витамина Д

Показатель	До начала терапии		Через 12 месяцев	
	Группа I _о n=36	Группа I _к n=36	Группа I _{о'} n=36	Группа I _{к'} n=36
ИМТ, кг/м ²	29,3 (27,1-37,5)	31,2 (24,9-35,1)	31,3 (27,8-36,5)	30,6 (25,9-37,1)
Жировая масса, кг	25,5±5,5	24,4±4,3	22,6±2,3	23,8±3,8
Индекс ЖМ, кг/м ²	9,8±2,4	11,3±3,1	8,1±4,3	8,75±3,7
Безжировая масса, кг	53±6,9	51±9,2	56±4,3	49±8,1
Индекс БЖМ, кг/м ²	19,2±5,2	18,7±5,3	20,6±3,6	18,1±6,2
Скелетно-мышечная масса, кг	25±2,5	26±3,8	26±6,5	26±5,4
Индекс СМ, кг/м ²	8,9±2,1	9,2±1,4	9,1±3,4	9,3±1,3
Фазовый угол, град	5,2±0,17	5,1±0,28	5,3±0,74	5,3±0,41
Скорость движения, м/с	1,3±0,13	1,2±0,21	1,2±0,27	1,2±0,26
Динамометрия, кг	34±5,1	33±4,2	35±4,4	34±7,1
СРБ, мг/л	2,4±1,1 ¹	2,2±0,9	1,7±1,0 ¹	1,9±0,9
Альбумин, г/л	38,2±3,4	37,9±2,7	38,6±2,4	37,8±1,7
Витамина Д, нг/мл	25(20-26) ²	24(21-27) ³	36(35-41) ²	35(32-39) ³

Примечание: ¹ - статистическая значимость различий между группами I_о и I_{о'}, p=0,025, ² - статистическая значимость различий между группами I_о и I_{о'}, p=0,001, ³ - статистическая значимость различий между группами I_к и I_{к'}, p=0,001.

Отрицательные корреляции средней силы обнаружены между значениями ЖМ и скоростью движения в основной группе как до начала терапии, так и после ее окончания ($r_{I_o} = -0,64$, $p = 0,031$ vs $r_{I_o'} = -0,65$, $p = 0,007$). В группе контроля обнаружены аналогичные закономерности ($r_{I_k} = -0,61$, $p = 0,04$ vs $r_{I_k'} = -0,59$, $p = 0,021$). Кроме того, положительная корреляция средней силы выявлена между значениями ЖМ и уровнем СРБ в основной группе после окончания терапии ($r_{I_o} = 0,67$, $p = 0,003$). Отрицательная корреляция слабой силы выявлена между значениями БЖМТ и уровнем СРБ после окончания терапии как в основной группе, так и в группе контроля ($r_{I_o} = -0,322$, $p = 0,003$ vs $r_{I_k} = -0,30$, $p = 0,024$). Значения СРБ также статистически значимо различались в обеих группах до начала

терапии и после ее окончания. Положительная корреляция средней силы выявлена между значениями БЖМТ и показателями ОВФ₁ в основной группе после окончания терапии ($r_{1o}=0,64$, $p=0,042$). Кроме того, отрицательная корреляция средней силы выявлена между значениями частоты обострений ХОБЛ в год и показателями БЖМТ в основной группе после окончания терапии ($r_{1o}=-0,59$, $p=0,043$) и отрицательная корреляция слабой силы между указанными параметрами в группе контроля после окончания терапии ($r_{1к}=-0,32$, $p=0,035$). Значения фазового угла имели тенденцию к снижению в обеих группах после окончания терапии, но статистической разницы достигнуто не было. Также зафиксирована отрицательная корреляция слабой силы между значениями СМ и выраженностью симптомов ХОБЛ по шкале САТ в основной и контрольной группах после окончания терапии ($r_{1o}=-0,33$, $p=0,003$, $r_{1к}=-0,31$, $p=0,022$). Отрицательные корреляции средней силы зафиксированы между значениями БЖМТ и уровнем витамина Д в основной и контрольной группах до начала терапии ($r_{1o}=-0,64$, $p=0,02$, $r_{1к}=-0,61$, $p=0,043$), и сильная отрицательная корреляция в основной группе после окончания терапии ($r_{1o}=-0,80$, $p=0,035$).

Динамика показателей нутритивного статуса на этапе начала терапии и после ее окончания в группах пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) в сочетании с ХБП 1-2 стадии и дефицитом витамина Д представлена в таблице 31.

Таблица 31 - Динамика показателей биоимпедансометрии до и после окончания терапии в группах пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) в сочетании с ХБП 1-2 стадии и дефицитом витамина Д

Показатель	До начала терапии		Через 12 месяцев	
	Группа 2о, n=34	Группа 2к, n=32	Группа 2о', n=34	Группа 2к', n=32
ИМТ, кг/м ²	26,3 (25,4-28,6)	27,2 (24,3-29,7)	27,2 (24,3-29,7)	26,9 (25,6-30,1)
Жировая масса, кг	22,1±5,6	23,4±4,3	19,5±6,1	22,9±5,8
Индекс ЖМ, кг/м ²	8,1±2,1	9,3±2,8	6,9 ±4,3	8,6±5,7
Безжировая масса, кг	51±9,6	51±9,2	56±9,3	49±8,1
Индекс БЖМ, кг/м ²	18,7±2,5	18,6±3,1	20,1±4,2	19,7±4,4
Скелетно-мышечная масса, кг	20±5,2	21±5,1	21±1,5	22±4,9
Индекс СМ, кг/м ²	7,8±2,1	7,7±2,9	8,1±3,9	7,8±4,3
Фазовый угол, град	4,8±0,15	4,7±0,19	4,8±0,27	4,7±0,41
Скорость движения, м/с	1,2±0,17 ¹	1,2±0,31	1,4±0,1 ¹	1,3±0,5
Динамометрия, кг	33±2,1 ²	33±4,1	37±2,4 ²	33±3,9
СРБ, мг/л	5,8±0,9 ³	5,7±1,1	4,9±1,2 ³	5,4±1,3
Альбумин, г/л	37,9±2,8	37,2±3,9	38,1±1,6	36±4,5
Витамина Д, нг/мл	13 (9-18) ⁴	13 (10-17) ⁵	33 (32-36) ⁴	30 (25-32) ⁵

Примечание: ¹ – статистическая значимость различий между группами 2о и 2о', $p=0,041$, ² - статистическая значимость различий между группами 2о и 2о', $p=0,034$, ³ - статистическая значимость различий между группами 2о и 2о', $p=0,014$, ⁴ - статистическая значимость различий между группами 2о и 2о', $p=0,023$, ⁵ - статистическая значимость различий между группами 1к и 1к', $p=0,001$.

Положительные корреляции средней силы выявлены между значениями БЖМТ и уровнем витамина Д в обеих группах до начала лечения ($r_{2о} = 0,64$, $p=0,007$, $r_{2к} = 0,59$, $p=0,003$) и после окончания терапии в основной группе ($r_{2о'} = 0,7$, $p=0,041$). Зафиксирована положительная корреляция средней силы между значением ИСМ и уровнем витамина Д ($r_{2о} = 0,65$, $p=0,007$), отрицательная корреляция средней силы между значениями ИСМ и частотой обострений ХОБЛ ($r_{2о'} = -0,60$, $p=0,023$) и между значениями ИСМ и выраженностью симптомов ХОБЛ по шкале САТ ($r_{2о'} = -0,67$, $p=0,034$) в основной группе после окончания терапии.

Динамика показателей нутритивного статуса на этапе начала терапии и после ее окончания в группах пациентов тяжелого и крайне-тяжелого

течения ХОБЛ (GOLD 3-4) в сочетании с ХБП 1-2 стадии и недостаточностью витамина Д представлена в таблице 32.

Таблица 32 - Динамика показателей биоимпедансометрии до и после окончания терапии в группах пациентов тяжелого и крайне-тяжелого течения ХОБЛ (GOLD 3-4) в сочетании с ХБП 1-2 стадии и недостаточностью витамина Д

Показатель	До начала терапии		Через 12 месяцев	
	Группа 3о n=31	Группа 3к n=28	Группа 3о' n=31	Группа 3к' n=28
ИМТ, кг/м ²	24,5 (21,5-27,1)	23,7 (21,8-28,2)	25,2 (22,7-28,6)	23,4 (21,8-27,8)
Жировая масса, кг	22±3,2	22±6,3	19±1,1	21±4,3
Индекс ЖМ, кг/м ²	8,2±1,7	8,1±3,1	6,9±4,3	7,7±3,1
Безжировая масса, кг	45±1,02	44±6,1	47,2±1,3	45±7,1
Индекс БЖМ, кг/м ²	16,5±1,4	16,2±3,4	17,9±1,9	16,5±4,6
Скелетно-мышечная масса, кг	22±2,4	22±7,1	23±3,1	23±4,9
Индекс СМ, кг/м ²	8,1±2,1	8,2±2,9	8,3±2,9	8,2±1,3
Фазовый угол, град	4,6±0,89 ¹	4,7±0,19	4,2±0,7 ¹	4,6±0,8
Скорость движения, м/с	1,01±0,24	1,02±0,19	1,02±0,18	1,01±0,14
Динамометрия, кг	31±5,6	32±6,7	34±7,4	34±9,9
СРБ, мг/л	6,5±1,1 ²	6,8±1,3	4,2±1,2 ²	6,5±1,1
Альбумин, г/л	36,8±4,1	37,1±4,9	37,2±2,3	36,8±2,5
Витамина Д, нг/мл	24 (22-25) ³	23 (21-26) ⁴	34 (31-36) ³	29 (23-31) ⁴

Примечание: ¹ - статистическая значимость различий между группами 3о и 3о', $p=0,030$, ² - статистическая значимость различий между группами 3о и 3о', $p=0,001$, $p=0,031$, ⁴ - о статистическая значимость различий между группами 3о и 3о', $p=0,001$, ⁵ - статистическая значимость различий между группами 3к и 3к', $p=0,001$.

Положительная корреляция средней силы в основной и контрольной группах после окончания терапии выявлена между значениями БЖМ и уровнем СРБ ($r_{3о}=0,64$, $p=0,007$ vs $r_{3к}=0,61$, $p=0,041$), между значениями ФУ и частотой обострений ХОБЛ ($r_{3к}=0,58$, $p=0,031$). Отрицательная корреляция средней силы как в основной группе, так и в группе контроля после окончания терапии выявлена между значениями ИСМ и уровнем СРБ ($r_{3о'}=-0,32$, $p=0,003$ vs $r_{3к'}=-0,30$, $p=0,022$), между значениями ФУ и выраженностью симптомов ХОБЛ по шкале САТ ($r_{3о'}=-0,59$, $p=0,022$ vs $r_{3к'}=-0,61$, $p=0,041$). Отрицательная корреляция средней силы выявлена между значениями ФУ и уровнем витамина Д в основной и контрольной

группах до начала терапии ($r_{30}=-0,63$, $p=0,003$ vs $r_{3к}=-0,60$, $p=0,011$) и после ее окончания в основной группе ($r_{30}=-0,67$, $p=0,001$).

Динамика показателей нутритивного статуса после начала терапии в группах пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3-4) в сочетании с ХБП 1-2 стадии и дефицитом витамина Д представлена в таблице 33.

Таблица 33 - Динамика показателей биоимпедансометрии у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3-4) в сочетании с ХБП 1-2 стадии и дефицитом витамина Д до и после окончания терапии

Показатели	До начала терапии		Через 12 месяцев	
	Группа 4о n=34	Группа 4к n=33	Группа 4о' n=34	Группа 4к' n=33
ИМТ, кг/м ²	21,6 (20,9- 26,8)	20,6 (19,8- 25,8)	22,1 (20,1- 25,3)	22,1 (20,1- 24,2)
Жировая масса, кг	18±3,2	18±4,1	16,1±2,6	16,5±1,4
Индекс ЖМ, кг/м ²	6,9±1,8	6,8±1,2	5,5±2,1	5,6±1,1
Безжировая масса, кг	40,2±1,2	39,8±1,1	44±1,7	42±2,1
Индекс БЖМ, кг/м ²	14,6±3,1	14,3±2,8	16,7±2,9	15,4±3,6
Скелетно-мышечная масса, кг	19±1,4	19±4,2	20±1,9	20±4,1
Индекс СМ, кг/м ²	6,9±4,2	6,7±4,8	7,0±2,9	6,8±4,3
Фазовый угол, град	3,6±0,21	3,7±0,25	4,5±0,7	3,9±0,8
Скорость движения, м/с	0,72±0,03	0,73±0,12	0,96±0,15	0,76±0,23
Динамометрия, кг	25±6,7	24±3,8	27±39	25±7,1
СРБ, мг/л	8,8±3,1 ¹	8,3±3,9	6,9±1,2 ¹	7,9±2,1
Альбумин, г/л	37,1±2,4	37,4±1,8	37,9±1,9	36,9±4,1
Витамина Д, нг/мл	11(5-14) ²	11(7-15) ³	26(15-31) ²	22(19-26) ³

Примечание: ¹ - статистическая значимость различий между группами 4о и 4о', $p=0,011$, $p=0,015$. ² - статистическая значимость различий между группами 4о и 4о', $p=0,001$. ³ - статистическая значимость различий между группами 4к и 4к', $p=0,023$.

Положительная корреляция средней силы выявлена между значениями БЖМТ и уровнем витамина Д в обеих группах после окончания терапии ($r_{4о'}=0,72$, $p=0,032$, $r_{4к'}=0,64$, $p=0,044$), а также положительная корреляция средней силы между значением СМ и уровнем витамина Д в основной группе до и после окончания терапии ($r_{4о}=0,65$, $p=0,002$, $r_{4о'}=0,67$, $p=0,023$). Отрицательная корреляция средней силы выявлена между

значениями ИСМ и частотой обострений ХОБЛ в год в основной и контрольной группах до начала терапии ($r_{4o}=0,59$, $p=0,04$, $r_{4к}=0,62$, $p=0,02$), после окончания терапии корреляция зафиксирована только в основной группе ($r_{4o}=-0,71$, $p=0,004$). Также выявлена отрицательная корреляция средней силы между значениями СМ и выраженностью симптомов ХОБЛ по шкале САТ в основной группе после окончания терапии ($r_{4o}=-0,59$, $p=0,040$).

Доля пациентов с синдромом мальнутриции и мальнутриции, ассоциированной с воспалением, в основной и контрольной группах на этапе включения в исследование была сопоставима (20% пациентов основной группы vs 20,1% пациентов группы контроля, $p=0,975$, 10,3 % пациентов основной группы vs 11,6% пациентов группы контроля, $p=0,635$ соответственно). Распределение пациентов по группам представлено в таблице 34.

Статистически значимая разница по частоте синдрома мальнутриции зафиксирована между группами пациентов среднетяжелого (GOLD 2) и тяжелого и крайне тяжелого течения ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицита витамина Д в основной группе ($\chi^2=7,083$, $p=0,008$). Доля пациентов с диагностированным синдромом мальнутриции, ассоциированной с воспалением, достоверно различалась между группами с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и различным уровнем витамина Д основной группы (9,7% vs 32,3%, $p=0,027$), и между группами с течением ХОБЛ различной степени тяжести (GOLD 2 и 3,4) и дефицитом витамина Д ($p=0,001$) основной группы. В группе контроля статистически значимая разница по частоте синдрома мальнутриции, ассоциированной с воспалением, достигнута между группами с течением ХОБЛ различной степени тяжести (GOLD 2 и 3,4) и дефицитом витамина Д ($p=0,001$), и между

группами с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и различным уровнем витамина Д (10,7% vs 36,4%, $p=0,021$).

Таблица 34 - Частота синдромов мальнутриции и мальнутриции, ассоциированной с воспалением у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии на этапе включения в исследование

Группы	Синдром мальнутриции	Синдром мальнутриции, ассоциированный с воспалением
1о группа, n=36, абс/%	-	-
2о группа, n=34, абс/%	5/14,7	-
3о группа, n=31, абс/%	7/22,5	3/9,7
4о группа, n=34, абс/%	15/44,2	11/32,3
χ^2	$\chi^2_{2-4}=5,737$	-
p	$p_{2-4}=0,017$	$p_{3-4}=0,027$ $p_{2-4}=0,001$
1к группа, n=36, абс/%	-	-
2к группа, n=32, абс/%	6/18,7	-
3к группа, n=28, абс/%	7/25	3/10,7
4к группа, n=33, абс/%	13/39,4	12/36,4
p	-	$p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,021$

Через 12 месяцев в обеих группах была зафиксирована тенденция к снижению доли пациентов с синдромом мальнутриции, но статистически значимой разницы достигнуто не было: в основной группе выявлено 17 пациентов (12,6 % vs 20%, $\chi^2=1,770$, $p=0,183$), в контрольной группе 21 пациент (16,3% vs 20,2%, $\chi^2=0,650$, $p=0,420$). Распределение по группам пациентов с синдромом мальнутриции представлено в таблице 35.

Доля пациентов с синдромом мальнутриции, ассоциированной с воспалением, после окончания терапии была статистически значимо ниже в основной группе (1,5% vs 8,5%, $p=0,009$). Вместе с тем, при сравнении с исходными данными, в основной группе выявлена статистически значимая тенденция к снижению доли пациентов с синдромом мальнутриции, ассоциированной с воспалением (9,6% vs 1,5%, $p=0,008$). При

межгрупповом анализе статистической разницы достигло количество пациентов в группе с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д основной группы (32,3% vs 5,9%, $p=0,003$) в начале исследования и через 12 месяцев.

Таблица 35 - Частота синдромов мальнутриции и мальнутриции, ассоциированной с воспалением, у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии через 12 месяцев

Группы	Синдром мальнутриции	Синдром мальнутриции, ассоциированный с воспалением
1о группа, n=36, абс/%	-	-
2о группа, n=34, абс/%	2/5,9	-
3о группа, n=31, абс/%	4/12,9	1/3,2
4о группа, n=34, абс/%	11/32,3	1/2,9
p	$p_{2-4}=0,026$	-
1к группа, n=36, абс/%	-	-
2к группа, n=32, абс/%	4/12,5	-
3к группа, n=28, абс/%	6/21,4	3/10,7
4к группа, n=33, абс/%	11/33,3	8/24,2
p	$p_{2-4}=0,008$	-

Нами проанализирована частота пациентов с синдромом саркопении в обеих группах (таблица 36). Статистически значимо большее число пациентов с саркопенией зарегистрировано в группе пациентов с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д относительно группы пациентов со сравнимыми значениями уровня витамина Д, но ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) (23,3% vs 61,8%, $\chi^2=8,658$, $p=0,003$) и группы пациентов со сходным течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д (25,8% vs 61,8%, $\chi^2=7,092$, $p=0,008$). В группе контроля выявлена аналогичная структура: статистическая разница достигнута между группами с дефицитом витамина Д и различной тяжестью течения ХОБЛ (GOLD 2 и 3,4) (28,1% vs 63,6%, $\chi^2=7,616$, $p=0,006$), и группами с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого

течения (GOLD 3,4) и недостаточностью и дефицитом витамина Д соответственно (25% vs 63,6%; $\chi^2=6,877$; $p=0,009$).

Таблица 36 - Частота синдрома саркопении у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1- 2 стадии на этапе включения в исследование

Группы	Синдром саркопении
1о группа, n=36, абс/%	-
2о группа, n=34, абс/%	8/23,5
3о группа, n=31, абс/%	8/25,8
4о группа, n=34, абс/%	21/61,8
χ^2	$\chi^2_{2-4}=8,658$ $\chi^2_{3-4}=7,092$
p	$p_{2-4}=0,003$ $p_{3-4}=0,008$
1к группа, n=36, абс/%	-
2к группа, n=32, абс/%	9/28,1
3к группа, n=28, абс/%	7/25
4к группа, n=33, абс/%	21/63,6
χ^2	$\chi^2_{3-4}=7,616$ $\chi^2_{2-4}=6,877$
p	$p_{3-4}=0,006$ $p_{2-4}=0,009$

Через 12 месяцев в обеих группах была отмечена тенденция к снижению частоты синдрома саркопении: в основной группе выявлен 31 пациент (22,9% vs 27,4%, $p=0,401$), в контрольной группе - 34 пациента (26,3% vs 28,6%, $p=0,676$).

Таким образом, на фоне поддержания уровня витамина Д $>34,3$ нг/мл в течение 12 месяцев у больных ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) в сочетании с ХБП 1-2 стадии и дефицитом витамина Д происходит увеличение мышечной силы и скорости движения. У всей когорты пациентов основной группы выявлено снижение значения СРБ на фоне лечения. Доля пациентов с синдромом мальнутриции, ассоциированной с воспалением, была достоверно ниже в основной группе после окончания терапии.

**Динамика депрессивных расстройств у больных хронической
обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической
болезнью почек на фоне терапии витамином Д**

В данном фрагменте работы проведен анализ частоты и структуры тревожно-депрессивных расстройств у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии, оцененной с помощью гериатрической шкалы депрессии (GDS-15). Исходная структура до начала терапии представлена в таблице 37.

Таблица 37 - Структура депрессивных расстройств у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии на этапе включения в исследование

Баллы по шкале GDS-15	Основная группа, n=135				Контрольная группа, n=129			
	группа 1о n=36	группа 2о n=34	группа 3о n=31	группа 4о n=34	группа 1к n=36	группа 2к n=32	группа 3к n=28	группа 4к n=33
0-4, абс/%	20/55,6 *	9/26,5	6/19,3*	3/8,8	21/55,6 *	9/28,1	5/17,8*	3/9,2
5-7, абс/%	11/30,6 *	17/48,6 *	18/58,1 *	5/14,7	10/27,8 *	17/53, 1*	14/50*	4/12,1
8-11, абс/%	5/13,8	8/24,9*	7/22,6	6/17,6*	5/83,4	6/18,8 *	8/28,6	8/24,2 *
12-15, абс/%	-	-	-	20/58,9 *	-	-	1/3,6*	18/54, 5*

Примечание: * $p < 0,05$

Число пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом в анализируемых группах было сопоставимо ($p=0,812$). Статистически значимо меньшее количество пациентов имели легкую депрессию как в основной группе (30,6% vs 55,6%, $\chi^2=4,589$, $p=0,033$), так и в контрольной группе (27,8% vs 58,3%, $\chi^2=6,854$, $p=0,009$). В группах пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) и дефицитом витамина Д как основной, так и контрольной группы, у большей части пациентов выявлена легкая депрессия. Доля пациентов с легкой депрессией была статистически значимо выше, чем с умеренной депрессией как в основной группе (50%

vs 23,5%, $\chi^2=5,124$, $p=0,024$), так и в группе контроля (48,6% vs 24,9%, $\chi^2=5,124$, $p=0,024$). В группах с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д большая часть пациентов имела легкую депрессию, у статистически значимо меньшего количества пациентов выявлена умеренная депрессия как в основной группе (22,6% vs 58,1%, $\chi^2=8,110$, $p=0,005$), так и в группе контроля (17,8% vs 50%, $\chi^2=6,452$, $p=0,012$). У 3,6% (1) пациентов контрольной группы была зафиксирована тяжелая депрессия ($p=0,298$). В группах пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д у статистически значимо большего количества пациентов была выявлена тяжелая депрессия как в основной группе (58,8%), так и в контрольной группе (54,5%). Доли пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом, легкой и умеренной депрессией были статистически значимо меньше и сопоставимы в обеих группах.

Через 12 месяцев на фоне лечения витамином Д выявлено статистически значимое снижение частоты умеренной депрессии в основной группе (19,3% vs 10,4%, $\chi^2=4,226$, $p=0,040$) и увеличение доли пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом (28,1% vs 34,9%, $\chi^2=12,261$, $p=0,001$). Кроме того, выявлены изменения в структуре депрессивных расстройств (таблица 38).

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о достоверном положительном влиянии поддержания уровня витамина Д $>34,3$ нг/мл на тяжесть депрессивных расстройств у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии, проявляющемся в уменьшение доли пациентов с диагностированной по шкале GDS-15 умеренной депрессией и увеличением пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом.

Таблица 38 - Структура депрессивных расстройств через 12 месяцев на фоне лечения витамином Д у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии

Число баллов	Основная группа, n=135	Группа контроля, n=129	χ^2	p
0-4 балла, абс/%	66/54,5	45/34,9	$\chi^2=5,310$	p=0,029
5-7 баллов, абс	43/31,9	40/31	$\chi^2=3,569$	p=0,089
8-11 баллов, абс/%	14/10,4	26/20,1	$\chi^2=4,913$	p=0,018
12-15 баллов, абс/%	18/13,3	18/14	$\chi^2=0,222$	p=0,884

Динамика морфометрических и гемодинамических показателей ремоделирования миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической болезнью почек на фоне терапии витамином Д

Выраженность структурного ремоделирования миокарда ЛЖ по показателям ЭХО-КГ на момент включения в исследование статистически не различалась. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по основным УЗ-параметрам структурной перестройки миокарда: ММЛЖ (p_{mg}=0,489), ИММЛЖ (p_{mg}=0,398), ТМЖП в диастолу (p_{mg}=0,461) и частоте различных вариантов геометрических моделей. При анализе показателей структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца по данным ЭХО-КГ статистически значимых различий между основной и контрольной группами также выявлено не было. Не было выявлено различий при оценке диастолической функции ЛЖ, показателей ТМДП и кровотока по легочным венам между исследуемыми группами. Нами не было получено статистически значимой

корреляционной взаимосвязи между ИММЛЖ и уровнем креатинина сыворотки крови как в основной группе ($r=0,13$; $p=0,096$), так и в контрольной группе ($r=0,26$; $p=0,114$), а также СКФ и ИММЛЖ ($r_{\text{осн.}}=-0,19$; $p=0,513$, $r_{\text{контр.}}=-0,22$; $p=0,641$). Однако, обнаружена отрицательная корреляция средней силы между уровнем витамина Д и ИММЛЖ ($r_{\text{осн.}}=-0,59$; $p=0,003$, $r_{\text{контр.}}=-0,61$; $p=0,021$).

При анализе структурно-функциональных параметров правых отделов выявлены общие для обеих групп закономерности: у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) линейные размеры ЛП были статистически значимо выше, чем у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) как в основной группе ($p=0,003$), так и в контрольной группе ($p=0,007$). Выявлены положительные корреляции средней силы между размером ПП и уровнем СДЛА ($r_{\text{осн.}}=0,59$, $p=0,002$, $r_{\text{контр.}}=0,62$; $p=0,009$), размером ПЖ в диастолу ($r_{\text{осн.}}=0,42$, $p=0,041$, $r_{\text{контр.}}=0,53$; $p=0,035$), выраженностью симптомов по mMRC ($r_{\text{осн.}}=0,64$, $p=0,042$, $r_{\text{контр.}}=0,60$, $p=0,031$), САТ ($r_{\text{осн.}}=0,37$, $p=0,032$, $r_{\text{контр.}}=0,59$, $p=0,022$), частотой обострений ($r_{\text{осн.}}=0,54$, $p=0,021$, $r_{\text{контр.}}=0,50$, $p=0,039$). Увеличение толщины передней стенки правого желудочка (>5 мм) наблюдалось у 20,7% (28) пациентов основной группы, 23,3% (30) пациентов контрольной группы ($p=0,729$). ТПС ПЖ в среднем составила $6,2\pm 0,07$ мм в основной группе, $6,4\pm 0,09$ мм в контрольной группе, этот показатель статистически не различался между группами с различной тяжестью течения ХОБЛ и уровнем витамина Д ($r_{\text{осн.}}=0,061$, $r_{\text{контр.}}=0,092$). Гипертрофия передней стенки ПЖ сочеталась с дилатацией ПЖ в 32,6% случаев в основной группе, в 37,2% случаев в контрольной группе. ТПС ПЖ увеличивается по мере прогрессирования заболевания, об этом свидетельствуют выявленные корреляционные взаимосвязи этого показателя с ОФВ₁ ($r_{\text{осн.}}=-0,31$, $p=0,032$, $r_{\text{контр.}}=0,34$, $p=0,041$), уровнем СДЛА

($r_{\text{осн.}}=0,37$, $p=0,041$, $r_{\text{контр.}}=0,36$, $p=0,028$) и с показателем SpO₂ ($r_{\text{осн.}}=-0,41$, $p=0,031$, $r_{\text{контр.}}=0,44$, $p=0,024$). Корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную взаимосвязь средней силы между ИМ-МЛЖ и E/A ($r_{\text{осн.}}=0,52$; $p=0,001$, $r_{\text{контр.}}=0,50$, $p=0,004$) и отрицательную, средней силы связь с IVRT ($r_{\text{осн.}}=-0,51$; $p=0,004$, $r_{\text{контр.}}=0,51$, $p=0,021$). Выявлено наличие достоверной положительной корреляции средней силы между ИММЛЖ и ТМЖП в диастолу ($r_{\text{осн.}}=0,52$; $p=0,002$, $r_{\text{контр.}}=0,57$, $p=0,008$) и ОТС ЛЖ ($r_{\text{осн.}}=0,63$; $p=0,001$, $r_{\text{контр.}}=0,59$, $p=0,002$).

Анализ динамики ЭХО-КГ показателей ремоделирования левых отделов сердца в основной группе через 12 месяцев выявил статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ в сравнении с исходным уровнем: в группе со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и недостаточностью витамина Д - на $0,50\pm 0,05\%$, в группе со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д на $1,09\pm 0,10\%$ в группе с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д - на $1,01\pm 0,30\%$, в группе с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д на $0,47\pm 0,2$ ($p_1=0,04$, $p_2=0,005$, $p_3=0,001$, $p_4=0,05$). В группах со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д статистически значимо снизились показатели КСР ЛЖ ($p_{\text{mg}}=0,001$) - на $3,18\pm 0,03$ и $3,15\pm 0,12\%$ соответственно по сравнению с исходными данными, а в группе с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д - на $1,14\pm 0,07\%$ (табл. 49). КДР на фоне терапии витамином Д снизился наиболее значимо в группах со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д - на $1,18\pm 0,01$ и $1,32\pm 0,12$ соответственно ($p_{\text{mg}}=0,001$). В группах со

среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и недостаточностью витамина Д и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д показатели КДР статистически не различались. На фоне терапии неактивным витамином Д выявлено увеличение УО и УИ, статистически значимая разница выявлена в группах со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д по сравнению с исходными показателями ($1,2 \pm 0,1$ и $1,31 \pm 0,08$, соответственно, $p=0,002$, $p=0,032$). СДЛА статистически больше снизилось в группе с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д. Различия обнаружены между группами среднетяжелого (GOLD 2) и тяжелого и крайне тяжелого течения ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицита витамина Д ($p=0,001$), между группами со среднетяжелым (GOLD 2) и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д различия не были статистически значимыми ($p=0,05$). Средний размер ЛП статистически значимо снизился в группах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д (на $-2,1 \pm 0,3\%$, $p_{\text{mg}}=0,026$) (таблица 39).

Анализ динамики ЭХО-КГ показателей ремоделирования левых отделов сердца в группе контроля через 12 месяцев не выявил статистически значимого изменения ни одного из показателей при вертикальном сечении, однако, была получена статистическая разница при поперечном сравнении между значениями КСР в группах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и недостаточностью витамина Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д ($p=0,001$) и в группах пациентов со среднетяжелым (GOLD

2) и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д ($p=0,007$).

Таблица 39 – Динамика показателей ремоделирования левых отделов сердца в основной группе через 12 месяцев терапии, $n=135$

Группы	Группа 1о $n=36$	Группа 2о $n=34$	Группа 3о $n=31$	Группа 4о $n=34$	p_{1-3}	p_{2-4}	p_{mg}
Показатели							
Δ КДР ЛЖ, %	-0,50±0,01	-1,18±0,1	-1,32±0,06	-0,4±0,01	0,001	0,002	0,003
Δ , КСР ЛЖ, %	-0,9±0,02	-3,18±0,2	-3,15±0,12	-1,1±0,07	0,002	0,003	0,001
Δ , КСО ЛЖ, %	-0,04±0,02	-0,1±0,02	-0,81±0,01	-0,06±3,8	0,05	0,001	0,517
Δ , ФВ ЛЖ, %	1,50±0,05	2,09±0,10	2,01±0,10	1,47±0,1	0,011	0,021	0,002
Δ , УО, %	2,8±0,07	3,2±0,1	3,31±0,08	2,4±0,03	0,01	0,002	0,001
Δ , УИ, %	1,4±0,07	2,7±0,05	2,81±0,03	1,6±0,03	0,004	0,051	0,015
Δ , СИ, %	-1,3±0,01	-2,6±0,03	-2,5±0,04	-1,4±0,01	0,03	0,001	0,042
Δ , СДЛА, %	-2,2±0,2	-3,3±0,7	-3,4±0,3	-1,8±0,12	0,003	0,002	0,035
Δ , ЛП, %	-1,4±0,01	-1,9±0,11	-2,1±0,3	-1,1±0,13	0,005	0,031	0,026

Показатели ФВ ЛЖ различались между группами со среднетяжелым (GOLD 2) и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д ($p=0,029$), значениям УО - между группами со среднетяжелым (GOLD 2) и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д ($p=0,014$), и между группами со среднетяжелым (GOLD 2) и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д ($p=0,007$), значениями СИ между группами со среднетяжелым (GOLD 2) и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д ($p=0,022$), показатели СДЛА между группами со среднетяжелым (GOLD 2) и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д ($p=0,033$). Размеры ЛП имели статистические различия между всеми контрольными группами ($p_{mg}=0,041$) (таблица 40).

Таблица 40 – Динамика показателей ремоделирования левых отделов сердца в контрольной группе через 12 месяцев терапии, n=129

Группы Показатели	Группа 1к n=36	Группа 2к n=32	Группа 3к n=28	Группа 4к n=33	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p _{mg}
Δ КДР ЛЖ, %	- 0,22±0,01	- 1,09±0,1	- 1,02±0,01	-0,5±0,01	0,03	0,01	0,05
Δ, КСР ЛЖ, %	-0,1±0,02	-1,8±0,3	-1,6±0,10	-0,7±0,04	0,001	0,007	0,001
Δ, КСО ЛЖ, %	- 0,02±0,03	- 0,1±0,03	- 0,36±0,01	- 0,04±0,01	0,053	0,05	0,517
Δ, ФВ ЛЖ, %	1,10±0,05	1,1±0,14	1,2±0,11	0,8±0,12	0,054	0,029	0,021
Δ, УО, %	2,8±0,07	3,2±0,09	2,1±0,04	2,1±0,04	0,014	0,007	0,001
Δ, УИ, %	1,4±0,02	1,5±0,03	1,4±0,07	1,6±0,02	0,521	0,051	0,251
Δ, СИ, %	-1,0±0,2	- 1,3±0,01	-1,2±0,04	-1,1±0,01	0,211	0,022	0,051
Δ, СДЛА, %	-1,4±0,3	-1,2±0,4	-1,6±0,4	-1,1±0,1	0,033	0,064	0,041
Δ, ЛП, %	-1,0±0,01	- 1,2±0,17	-1,3±0,1	-0,9±0,10	0,031	0,028	0,021

При анализе динамики показателей структурной перестройки ЛЖ в основной группе после окончания терапии выявил их уменьшение во всех группах ($p_{mg}=0,001$) (таблица 41). Нормализация геометрии ЛЖ на фоне лечения витамином Д наиболее часто встречалась во группах со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д (17,6% случаев и 22,6% соответственно vs 0% и 3,2%) ($p_{mg}=0,024$).

В контрольной группе статистически значимых изменений показателей структурной перестройки ЛЖ не выявлено. Доля пациентов с нормализованными показателями геометрии ЛЖ не изменилась после окончания терапии (таблица 42).

Таблица 41 – Динамика показателей структурной перестройки ЛЖ у пациентов основной группы после окончания терапии, n=135

Показатели	Группа 1о n=36	Группа 2о n=34	Группа 3о n=31	Группа 4о n=34	P _{mg}
ДИММЛЖ, %	- 4,3±1,3	-7,1±2,1	-9,1±0,8	-3,5±0,3	0,031
ΔММЛЖ, %	- 3,3±0,3	-6,1±1,1	-9,3±0,7	-4,5±0,9	0,011
ΔОТС ЛЖ, %	- 2,9±0,7	-8,1±1,1	-9,1±1,2	-3,6±0,4	0,001
ΔТМЖП в диастолу, %	2,5±0,3	5,9±0,8	5,1±0,9	2,9±0,5	0,001
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, абс/%	5/13,8	2/5,9	2/6,5	3/8,8	0,002
Концентрическая ГЛЖ, абс/%	2/5,6	1/2,9	2/6,5	4/11,7	0,013
Эксцентрическая ГЛЖ, абс/%	3/8,3	3/8,8	4/9,7	4/11,7	0,035
Нормализация геометрии ЛЖ, абс/%	1/2,8	6/17,6	7/22,6	3/8,8	0,004

Через 12 месяцев лечения отмечена положительная динамика показателей диастолической функции ЛЖ. В группах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д соотношение Е/А увеличилось более, чем в группах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и недостаточностью витамина Д и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д ($p_{1-2}=0,018$, $p_{1-4}=0,002$, $p_{3-4}=0,02$, $p_{3-1}=0,002$, $p_{mg}=0,001$). Выявлено статистически значимое снижение IVRT и DT в группах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и различным уровнем витамина Д по сравнению с группами пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и различным уровнем витамина Д ($p_{mg}=0,009$, $p_{mg}=0,002$ соответственно). На фоне лечения витамином Д отмечена динамика показателей ТМДП в группах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью

витамина Д по сравнению с пациентами групп со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и недостаточностью витамина Д и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д ($p_{1-2}=0,01$, $p_{1-4}=0,003$, $p_{3-4}=0,003$, $p_{3-1}=0,004$, $p_{mg}=0,002$).

Таблица 42 – Динамика показателей структурной перестройки ЛЖ у пациентов контрольной группы после окончания терапии, n=129

Показатели	Группа 1к n=36	Группа 2к n=32	Группа 3к n=28	Группа 4к n=33	p_{mg}
ΔИММЛЖ, %	- 4,0±1,0	-5,2 ±0,9	-6,2 ±3,4	-3,0±0,4	0,131
ΔММЛЖ, %	- 2,4±0,3	-3,1±1,1	-5,2±1,1	-3,4±1,1	0,111
ΔОТС ЛЖ, %	- 2,1±0,4	-5,9±1,2	-6,3±1,2	-1,7±0,43	0,021
ΔТМЖП в диастолу, %	1,9±0,9	2,4±0,4	3,4±1,1	2,0±0,6	0,014
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, абс/%	5/13,8	2/5,9	2/6,5	3/8,8	0,002
Концентрическая ГЛЖ, абс/%	6/16,7	4/12,5	5/17,8	4/12,1	0,24
Эксцентрическая ГЛЖ, абс/%	3/8,3	3/8,8	4/9,7	5/15,2	0,241
Нормализация геометрии ЛЖ, абс/%	2/5,6	5/15,6	4/14,3	5/15,2	0,119

Анализ динамики показателей спектра легочного венозного потока выявил увеличение соотношения S/D на в основной группе через 12 месяцев, статистически значимые различия получены у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д по сравнению с пациентами групп со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и недостаточностью витамина Д и тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д ($p_{1-2}=0,02$, $p_{1-4}=0,03$, $p_{3-4}=0,002$, $p_{3-1}=0,05$, $p_{mg}=0,001$). Скорость предсердной волны в легочных венах (Ar) также снизилась статистически более значимо в группе пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д по сравнению с группой пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и недостаточностью витамина Д

($p_{1-2}=0,001$), в то время как в группе пациентов тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д этот показатель был статистически значимо выше, чем в группе пациентов со сравнимой тяжестью течения ХОБЛ и дефицитом витамина Д ($p_{mg}=0,001$).

Arduration статистически больше уменьшилась в группе пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и недостаточностью витамина Д по сравнению с группой пациентов со сравнимыми показателями тяжести течения ХОБЛ и дефицитом витамина Д ($p_{1-2}=0,006$), в группе пациентов с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д этот показатель напротив статистически значимо увеличился ($p_{1-3}=0,001$; $p_{2-3}=0,001$, $p_{mg}=0,001$). SFPV увеличилась без значимых различий во всех группах больных ($p_{mg}=0,001$). Анализ типа ДД ЛЖ после лечения выявил наиболее частую нормализацию диастолической функции в группах пациентов с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д (19,3%) и его дефицитом - (16,7%) пациентов, имеющих исходно I и II тип ДД ЛЖ (таблица 43).

В контрольной группе не было выявлено статистически значимых изменений параметров диастолической дисфункции, не было получено достоверной разницы как при межгрупповом сравнении продольного, так и поперечного сечения (таблица 44).

Таблица 43 – Ультразвуковые параметры диастолической функции левого желудочка у пациентов основной группы после окончания терапии, n=135

Группы	Группа 1о n=36	Группа 2о n=34	Группа 3о n=31	Группа 4о n=34	P _{mg}
Показатели					
ΔE/A, %	0,88±0,12	0,82±0,10	0,79±0,09	0,77±0,07	0,010
ΔIVRT, %	-3,3±0,6	-4,3±0,6	-4,9±0,1	-3,1±0,8	0,031
ΔDT, %	-3,8±0,9	-6,1±0,8	-5,8±0,9	-4,1±0,5	0,092
ΔS/D, %	1,22±0,31	1,21±0,09	1,26±0,32	1,29±0,07	0,080
ΔAr, %	-0,27±0,07	-0,26±0,11	-0,22±0,07	-	0,049
				0,25±0,11	
ΔPV Arduration, %	-5,4±1,7	-9,4±2,5	-8,4±3,1	-5,3±1,3	0,040
ΔSFPV, %	3,64±0,11	4,19±8,13	5,7±0,24	6,23±1,01	0,050
ДДЛЖ I типа	1/2,8	1/5,9	2/12,9	2/8,8	0,005
ДДЛЖ II типа	1/2,8	2/5,9	3/12,9	3/11,8	0,020
ДДЛЖ III типа	0/0	0/0	1/3,2	1/2,9	0,023
Нормализация диастолической функции, абс/%	2/2,8	1/2,9	6/19,3	6/17,6	0,321

Таблица 44 – Ультразвуковые параметры диастолической функции у пациентов контрольной группы после окончания терапии, n=129

Группы	Группа 1к n=36	Группа 2к n=32	Группа 3к n=28	Группа 4к n=33	P _{mg}
Показатели					
ΔE/A, %	0,21±0,04	0,31±0,04	0,41±0,10	0,31±0,17	0,021
ΔIVRT, %	-2,2±0,4	-2,4±0,5	-3,4±0,4	-1,9±0,4	0,035
ΔDT, %	-3,0±0,4	-5,1±1,0	-5,0±0,7	-3,1±0,6	0,084
ΔS/D, %	1,01±0,11	1,04±0,10	1,17±0,14	1,21±0,14	0,074
ΔAr, %	-	-	-	-	0,144
	0,21±0,074	0,25±0,10	0,20±0,04	0,22±0,13	
ΔPV Arduration, %	-3,2±1,0	-4,1±2,0	-5,4±1,4	-2,8±1,0	0,238
ΔSFPV, %	2,21±0,12	3,22±4,14	4,3±0,89	4,5±1,12	0,054
ДДЛЖ I типа	2/5,6	2/6,3	4/14,3	2/6,1	0,553
ДДЛЖ II типа	1/2,8	2/9,3	3/10,7	3/9,1	0,365
ДДЛЖ III типа	0/0	0/0	1/3,6	1/3,0	0,523
Нормализация диастолической функции, абс/%	1/2,8	1/3,1	1/3,6	1/3,0	0,211

Анализ динамики основных структурно-функциональных параметров правых отделов сердца представлен в таблице 45.

Таблица 45 – Динамика основных структурно-функциональных параметров правых отделов сердца у пациентов основной группы после окончания терапии, n=135

Группы	Группа 1о n=36	Группа 2о n=34	Группа 3о n=31	Группа 4о n=34	p _{mg}
Показатели					
Δ, ДПЖ, %	49,3±2,5	42,2±3,1	44,2±3,9	54,9±4,6	0,635
Δ, ТПСПЖ, %	30,9±3,6	32,3±3,6	32,9±3,6	33,7±2,8	0,413
Δ, ЛА, %	32,8±3,2	29,1±3,2	30,8±4,1	35,9±3,8	0,214
(Етк), м/с	60,1±3,3	59,1±2,9	57,1±3,1	56,2±2,7	0,298
(Атк), м/с	76,4±5,7	74,9±4,1	69,9±6,7	67,4±5,3	0,399
Етк/Атк, у. ед.	40,4±3,7	39,4±4,5	38,4±3,1	37,3±3,3	0,715

Примечание: максимальная скорость кровотока диастолического наполнения ПЖ – Етк (м/с), скорость кровотока позднего диастолического наполнения ПЖ – Атк (м/с), отношение скоростей кровотока Етк/Атк.

Статистически значимой положительной динамики в ремоделировании правых отделов сердца по окончании терапии зарегистрировано не было. Вместе с тем, была выявлена тенденция к меньшему приросту СДЛА в группе пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д относительно группы пациентов со сравнимыми показателями тяжести течения ХОБЛ (GOLD 2) и недостаточностью витамина Д (p=0,021) и группе пациентов с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) и недостаточностью витамина Д относительно группы пациентов со сравнимыми показателями тяжести течения ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д (p=0,034). В контрольной группе изменений в структурно - функциональных параметрах правых отделов сердца выявлено не было (таблица 46).

Таблица 46 – Динамика основных структурно-функциональных параметров правых отделов сердца у пациентов контрольной группы,

n=129

Группы Показатели	1к n=36	2к n=32	3к n=28	4к n=33	P _{mg}
Δ, ДПЖ, %	45,13±1,6	41,4±2,6	41,2±3,2	49,1±3,	0,745
Δ, ТПСЖ, %	30,0±6,6	30,3±4,2	28,1±4,7	31,3±4,5	0,523
Δ, ЛА, %	31,1±1,23	29,1±8,2	31,81±7,3	32,2±4,2	0,536
(Етк), м/с	58,8±1,4	57,3±4,6	56,1±4,17	54,21±4,75	0,358
(Атк), м/с	74,2±4,1	71,7±3,9	67,3±8,4	66,9±9,1	0,456
Етк/Атк, у. ед.	38,9±7,1	38,6±5,2	37,9±4,12	36,8±4,9	0,821

Примечание: максимальная скорость кровотока диастолического наполнения ПЖ – Етк (м/с), скорость кровотока позднего диастолического наполнения ПЖ – Атк (м/с), отношение скоростей кровотока Етк/Атк.

Таким образом, поддержание уровня витамина Д в течение 12 месяцев выше уровня 34,3 нг/мл у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии сопровождается улучшением систолической и диастолической функций ЛЖ, а также регрессом ГЛЖ.

Влияние терапии препаратами неактивного витамина Д на интратенальный кровоток у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хронической болезнью почек 1-2 стадии

Чрезвычайно важным представляется терапевтическое воздействие, позволяющее замедлить прогрессирование и улучшить функцию почек уже на начальных стадиях дисфункции, особенно для пациентов с ХОБЛ. На данном этапе нашего исследования проведена оценка динамики основных ультразвуковых параметров почечного кровотока у больных ХОБЛ, имеющих начальные стадии ХБП (СКФ>60 мл/мин/1,73 м²) на фоне лечения препаратами неактивного витамина Д. На фоне приема

витамина Д частота протеинурии у пациентов с ХОБЛ статистически значимо не изменилось (80% vs 73,3%, $p=0,71$), вместе с тем, у 24,1% (16) пациентов уменьшилась степень тяжести альбуминурии с А3 до А2.

По данным УЗИ, у 37,8% (51) пациентов выявлены патологические изменения со стороны почек: наличие синусных и паренхиматозных кист у 18,5% (25) пациентов, нефроптоз у 4,4% (6) пациентов, аномалии развития почек (полное/неполное удвоение, дистопия) – у 2,2% (3) пациентов, сочетание 2-х и более патологических изменений наблюдалось у 20,7% (28) пациентов (таблица 47).

Таблица 47 – Основные параметры ультразвукового исследования почек у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии

Группы	Группа 1о, n=36	Группа 2о, n=36	Группа 3о, n=36	Группа 4о, n=36	Группа па 1к, n=36	Группа па 2к, n=36	Группа па 3к, n=36	Группа па 4к, n=36	р
Длина почки, см	12,3±1,4	13,2±1,1	11,6±1,9	11,5±0,8	11,3±1,4	12,2±1,1	12,6±1,9	11,5±0,8	нд
Ширина почки, см	5,6±0,3	5,7±0,2	5,2±0,3	5,1±0,2	5,9±0,6	5,7±0,7	5,1±0,8	5,8±0,7	нд
Толщина паренхимы, см	1,5±0,3	1,4±0,1	1,6±0,3	1,6±0,1	1,5±0,3	1,4±0,6	1,3±0,6	1,4±0,2	нд
Наличие кист	2	2	4	5	3	2	3	4	нд
Аномалии развития почек	1	0	1	0	0	1	0	0	нд
Нефроптоз	0	0	2	3	0	0	0	0	0
Vps, см/сек	74,1±5,7	72,3±4,9	76,5±3,5	84,4±3,8	71,1±2,3	80,4±2,1	68,2±1,3	76,2±3,1	нд
Ved, см/сек	71,1±2,3	70,4±2,8	78,2±2,3	76,2±3,1	81,1±2,1	80,4±2,8	78,2±2,3	86,2±3,1	нд
TAMx, см/сек	0,61±0,04	0,66±0,05	0,42±0,08	0,83±0,3	0,71±0,04	0,76±0,11	0,5±0,1	0,81±0,04	нд
RI	0,72±0,02	0,73±0,05	0,75±0,08	0,74±0,3	0,72±0,05	0,73±0,04	0,76±0,1	0,77±0,3	нд

Статистически значимых различий по толщине паренхимы, длине, ширине почек, наличию кист и аномалий развития почек в зависимости от тяжести ХОБЛ, показателей бронхиальной обструкции, степени дефицита витамина Д выявлено не было ($p>0,05$). При повторном исследовании после окончания терапии витамином Д, достоверных различий по вышеперечисленным параметрам также не выявлено.

Скоростные показатели периферического сопротивления на уровне магистральных почечных сосудов у пациентов до начала терапии витамином Д были сопоставимы. Не выявлено также достоверных различий между скоростными характеристиками (V_{ps} и V_{ed}) на уровне междольковых (МА), сегментарных (СА) и дуговых артерий (ДА), а также усредненной по времени максимальной скорости почечного кровотока (ТAMx) ($p>0,05$). Наименьшие средние уровни RI выявлены в группах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом и недостаточностью витамина Д, однако различия были статистически не достоверны ($p=0,07$).

Проведен анализ корреляционной взаимосвязи между RI почечного кровотока на всех исследованных нами уровнях с основными клинико-лабораторными показателями (таблица 48).

Таблица 48 - Взаимосвязь индекса резистентности (RI) с основными клинико-лабораторными показателями (n=264)

Параметры	RI ПА	RI СА	RI МА	RI ДА
Частота обострений ХОБЛ, раз/год	$r=0,294^*$	$r=0,308^*$	$r=0,341^*$	$r=0,368^{**}$
ОФВ ₁ , %	$r=0,213$	$r=0,298$	$r=0,172$	$r=0,158$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$r=-0,278^*$	$r=-0,243^*$	$r=-0,195$	$r=-0,206$
Витамин Д, нг/мл	$r=0,392^*$	$r=0,384^*$	$r=0,397^*$	$r=0,418^*$
АУ, мг/ммоль	$r=0,278^*$	$r=0,237^*$	$r=0,221^*$	$r=0,298^*$
Кальций сыворотки ионизированный, ммоль/л	$r=0,308^*$	$r=0,316^*$	$r=0,267^*$	$r=0,249^*$
ПТГ, пг/мл	$r=0,308^*$	$r=0,316^*$	$r=0,267^*$	$r=0,249^*$

Выявлена слабая положительная корреляция между RI устья ПА и ОФВ₁, средней силы корреляции данных показателей получены при исследовании дистального кровотока ($r=0,415$, $p=0,05$). Между уровнем витамина Д и резистентностью почечного кровотока выявлены статистически значимые обратные корреляции на всех исследуемых уровнях. При анализе взаимосвязи индекса сосудистого сопротивления с СКФ, наиболее сильная корреляция обнаружена на уровне устья ПА. Уровень сывроточного кальция показал наиболее сильную взаимосвязь с резистентностью почечных сосудов на дистальном уровне. Для АУ получены наиболее сильные корреляции на уровне ДА.

После окончания терапии препаратом неактивного витамина Д выявлено достоверное снижение ИР в группе пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д (таблица 49).

Таблица 49 – Динамика показателей почечного кровотока на фоне терапии неактивным витамином Д у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ (GOLD 2) в сочетании с ХБП 1-2 стадии и дефицитом витамина Д

Показатели	Исходно	Через 12 месяцев	Значение р
RI ПА	0,867±0,041	0,574±0,031	0,041
RI СА	0,785±0,033	0,554±0,021	0,005
RI МА	0,749±0,032	0,591±0,031	0,022
RI ДА	0,794±0,026	0,574±0,041	0,003

Таким образом, полученные нами данные демонстрируют снижение резистентности почечных артерий на фоне лечения неактивным витамином Д в группе пациентов со среднетяжелым ХОБЛ (GOLD 2) в сочетании с ХБП 1-2 стадии и дефицитом витамина Д, в что вероятно, улучшает почечный кровоток, ослабляет эндотелиальную дисфункцию и, тем самым способствует замедлению прогрессирования почечной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование посвящено актуальной на сегодняшний день проблеме – повышению эффективности коррекции кардиоваскулярных нарушений у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП путем коррекции уровня витамина Д с учетом факторов риска его формирования, предикторов развития кардиоваскулярных нарушений, особенностей назначения препарата неактивного витамина Д с разработкой алгоритма коррекции для данной группы пациентов, а также оценена динамика морфометрических и гемодинамических показателей ремоделирования миокарда, почечного кровотока, депрессивных расстройств и показателей нутритивного статуса на фоне проводимой терапии.

Установленные нами на первом этапе исследования предикторы КВС согласуются с данными исследований отдельных факторов риска КВС у больных ХОБЛ без нарушения функции почек. Согласно полученным данным, частота обострений ХОБЛ в год вносит статистически значимый вклад в риск развития кардиоваскулярных нарушений у больных ХОБЛ. В исследовании G.C. Donaldson и соавт. продемонстрировано статистически значимое увеличение риска развития ИМ в 5-дневный срок после обострения ХОБЛ (ОР 2,27, 95 % ДИ 1,10 - 4,70) и его ступенчатое снижение каждые 5 дней после острого события. В недавно проведенном исследовании D.M. Halpin и соавт. выявлено статистически значимое повышение риска развития ИМ у пациентов с ХОБЛ в течение 30 дней после обострения (ОР 13,04, 95 % ДИ 1,71 - 99,7) [223]. Подобные закономерности можно объяснить не только с позиции общности факторов риска, таких как возраст, пол и курение, но и в патофизиологическом аспекте - ввиду бронхоконстрикции увеличивается постнагрузка на правые отделы

сердца, что может привести к клинически значимой ишемии правых отделов сердца.

В исследовании M.L. Portegies и соавт. указывается на значимое, более чем в 6 раз, повышение риска развития инсульта после тяжелого обострения ХОБЛ (ОШ 6,66; 95% ДИ 2,42 – 18,20) [77]. Вместе с тем, есть и другая точка зрения, обозначенная в исследовании С. Windsor и соавт., в котором не было найдено зависимости риска развития инсульта от частоты обострений ХОБЛ. Напротив, авторы приводят данные, свидетельствующие о более низкой вероятности (15%) развития инсульта у пациента с 3 и более обострениями ХОБЛ в год относительно пациентов, не имевших обострений в течение последних 12-ти месяцев. Кроме того, риск развития инсульта уменьшался на 5% с каждым следующим обострением ХОБЛ [183]. В качестве объяснения подобной зависимости приведены такие факты, как гипердиагностика обострений ХОБЛ, основанная лишь на факте назначения антибактериальной терапии в предыдущих исследованиях, получивших ассоциацию развития инсульта и обострений ХОБЛ, а также влияние терапии обострений ХОБЛ на модификацию факторов риска развития инсульта. В частности, авторами указывается на эффект ингаляционных глюкокортикоидов, а также коррекцию таких предикторов, как АГ, гипергликемия, курение.

В нашем исследовании факт обострения ХОБЛ фиксировался врачом-пульмонологом по данным предоставленной медицинской документации, что исключает возможность гипердиагностики, и, скорее, предполагает вероятность исключения из результатов легких и среднетяжелых обострений ХОБЛ. Точка отсечения (≥ 2 обострений в год), полученная в нашем исследовании, позволяет отнести основную когорту пациентов к группам С и D согласно классификации ХОБЛ по GOLD 2016 с учетом

обострений и сопутствующих заболеваний, при которых заведомо высоки риски кардиоваскулярных осложнений [123,134,163].

Анализ факторов риска формирования уровня витамина Д у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП на втором этапе исследования также продемонстрировал статистическую значимость частоты обострений ХОБЛ в противовес показателю $ОФВ_1$, значимость которого нивелировалась при включении в уравнение регрессии частоты обострений. Объяснением подобной зависимости, в первую очередь, могут служить патофизиологические механизмы действия витамина Д, включающие его влияние на иммунные реакции, противовоспалительный эффект и положительное влияние на силу дыхательной мускулатуры [182]. Кроме того, причиной взаимосвязи уровня витамина Д с частотой обострений может являться прием системных ГКС, используемых в терапии обострений ХОБЛ, а также вынужденное ограничение инсоляции, нарушение питания и физической активности, часто сопровождающих обострения ХОБЛ. Относительно данной взаимосвязи в зарубежной литературе последних лет представлен ряд исследований, результаты которых неоднозначны. Недавно проведенный мета-анализ, включавший в себя 5 исследований с общей численностью около 300 пациентов, не выявил достоверной зависимости между рассматриваемыми величинами [242]. В другом исследовании, при обследовании больных ХОБЛ, ранжированных в зависимости от степени снижения уровня витамина Д, была найдена тенденция к увеличению частоты обострений ХОБЛ относительно тяжести дефицита витамина Д, но статистически эти данные не подтвердились [184]. Противоположные результаты были получены в исследовании А. Malinovski и соавт., выявившем статистически значимую зависимость частоты обострений ХОБЛ от уровня витамина Д, но, преимущественно, у пациентов с тяжелым дефицитом данного нутриента,

что соотносится с результатами нашего исследования [231]. Третий этап исследования показал, что частота обострений ХОБЛ в год влияет на эффективность терапии препаратами неактивного витамина Д. Помимо указанных аспектов, такая значимость также может объясняться необходимостью приема системных глюкокортикоидов (ГКС). Доказано ингибиторное влияние ГКС на активность цитохрома Р450 (1 α -гидроксилазы почек), участвующей в финальном превращении неактивного метаболита витамина Д в его активную изоформу [134].

На первом этапе нашего исследования была получена точка отсечения в ранжировании риска развития КВС - уровень СКФ ≤ 80 мл/мин/1,73м², формально относящийся к нормальным значениям СКФ. К возможным причинам более высокого порогового значения СКФ относительно сердечно-сосудистой заболеваемости можно отнести достаточно высокий средний возраст пациентов в нашем исследовании.

Большой интерес исследователей в настоящее время представляют пациенты высокими и нормальными значениями СКФ. В исследовании A. Eisen и соавт. продемонстрирована линейная непрерывная зависимость частоты возникновения острых сердечно-сосудистых событий от уровня снижения СКФ на когорте пациентов без предшествующего кардиологического анамнеза и протеинурии [118]. Оптимальным уровнем СКФ по формуле СКD-EPI в отношении минимального сердечно-сосудистого риска был показатель СКФ 130-80 мл/мин/1,73 м², что соотносится с результатами нашей работы. Величина СКФ на втором этапе нашего исследования стала еще одним фактором, независимо ассоциирующимся с уровнем витамина Д, хотя, по данным литературы, основной патофизиологический механизм (уменьшение числа функционирующих нефронов, приводящее к дефициту 1-альфа-гидроксилазы), реализуется на более поздних стадиях дисфункции почек [96]. Объяснением полученных

нами данных может служить повышение уровня фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23), согласно данным литературы, регистрируемое с ранних стадий ХБП [230]. Это, в свою очередь, снижает экспрессию 1-альфа-гидроксилазы и увеличивает экспрессию 24-гидроксилазы, что препятствует конечной конверсии неактивной формы витамина Д и, в результате, также вносит свой вклад в формирование более низкого уровня витамина Д относительно лиц без нарушения функции почек [96].

Согласно данным третьего этапа исследования, величина СКФ статистически значимо влияла на эффективность терапии витамином Д. В литературе широко обсуждается роль более низких показателей СКФ (менее 60 мл/мин/1,73м²) в метаболизме витамина Д, однако, рассмотренные ранее эффекты повышения уровня ФРФ 23, могут также негативно отражаться как на времени достижения целевого значения, так и служить точкой приложения расхода вводимого препарата. К причинам постоянного снижения уровня витамина Д также можно отнести и протеинурию, зарегистрированную у большинства пациентов нашей выборки, посредством которой происходит потеря 25(ОН)D3-связывающего белка.

Полученный на первом этапе нашего исследования высокий средний балл по шкале PROCAM можно объяснить высокой коморбидностью, тотальной приверженностью к курению и преобладанием пациентов старшей возрастной группы. Более низкие значения общего холестерина в группе пациентов, перенесших КВС, возможно объяснить преобладанием пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, что подтверждается более низкими значениями ОФВ₁ и большей частотой обострений ХОБЛ в данной группе. Данный факт можно объяснить с позиции «легочной кахексии», как системного эффекта, развивающейся на поздних стадиях ХОБЛ [29,132,133], участия холестерина в формировании сурфактанта, истощающегося у пациентов с более тяжелым течением ХОБЛ [15], а также

более частым приемом гиполипидемических препаратов пациентами с большей коморбидностью [132], что согласуется с результатами нашего исследования. Сопоставимые результаты были получены в исследовании O. Fruchter и соавт., где значение общего холестерина менее 150 мг/дл представлено в качестве независимого предиктора летальности у пациентов с ХОБЛ (ОШ 1,8; 95 % ДИ 1,3 – 2,7) [131].

Полученные на первом этапе нашего исследования достоверные межгрупповые различия по ИКЧ не внесли достаточного вклада в формирование кардиоваскулярного риска. Вместе с тем, статус курения в бинарной модели вошел в состав шкалы PROCAM и имел достоверную значимость, что может быть объяснено с позиции высокой значимости патофизиологического каскада [15], запускаемого при употреблении табака, превалирующего над длительностью и интенсивностью курения в данной модели относительно других предикторов и комплексной оценки в виде шкалы.

На основании полученных данных нами была разработана шкала оценки риска развития КВС у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии, одним из основных компонентов которой явилась многофакторная шкала PROCAM [51]. В работе В. Desgraz и соавт. была продемонстрирована достоверно большая предиктивная способность данного инструмента относительно Фрамингемской шкалы в прогнозировании сердечно-сосудистых событий с самостоятельной оценкой пациентами, являющимися активными курильщиками, индивидуального кардиоваскулярного риска [83]. Сравнение 3-х калькуляторов расчета сердечно-сосудистого риска, проведенного в исследовании G.M. Allan и соавт., выявило более высокую точность прогнозирования по шкале PROCAM относительно Фрамингемской шкалы и шкалы SCORE в группе пациентов с высоким сердечно - сосудистым риском [40]. Подобные результаты

были получены отечественными исследователями С.Г. Гороховой и соавт., продемонстрировавшими большую прогностическую ценность PROCAM у работников железнодорожного транспорта [25]. Добавление к рассматриваемому инструменту детерминант, характеризующих тяжесть течения ХОБЛ и ХБП, а также значений уровня витамина Д позволило увеличить прогностическую значимость разработанной нами шкалы.

В качестве потенциального предиктора формирования уровня витамина Д в многофакторный анализ на втором этапе исследования нами был включен ИМТ. Данный параметр многими исследователями рассматривается, как один из наиболее значимых факторов риска снижения уровня витамина Д [148,58]. Так, в недавно проведенном популяционном норвежском исследовании, посвященном структуре факторов риска дефицита витамина Д, 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 [215]. Более 60% пациентов на этом этапе нашего исследования имели значения ИМТ, соответствующие избыточной массе тела и 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; p=0,003). ИМТ также был учтен на первом исследовании, но достоверного межгруппового различия по данному показателю получено не было.

Ряд работ последних лет указывает на биоимпедансное исследование, как на более информативный метод оценки мышечно-скелетной массы у пациентов с ХОБЛ по сравнению со стандартным расчетом ИМТ [1,16]. В данных работах также показана взаимосвязь между уровнем креатинина и дефицитом мышечной массы и связанную с этим гиподиагностику ХБП у больных ХОБЛ (завышение уровней СКФ) [1,16]. Вместе с тем, ИМТ стал статистически значимым фактором, влияющим на ответ на терапию витамином Д группе пациентов с дефицитом этого микронутриента. По данным литературы, пациенты с избыточной массой тела и ожирением требуют более высоких доз препаратов витамина Д для достижения целевых значений [58].

Депрессивные расстройства различной степени тяжести в ходе второго этапа исследования были выявлены у всех обследуемых пациентов по результатам суммы баллов по шкале GDS-15. В первую очередь, данный факт можно объяснить достаточно высоким средним возрастом обследуемых пациентов, что соотносится с рядом опубликованных исследований, демонстрирующих значимый процент распространенности тревожно-депрессивных расстройств среди пожилых [159,182]. С другой стороны, согласно современным данным, тревожно-депрессивные расстройства являются системным проявлением ХОБЛ [132]. Взаимосвязь наличия данных расстройств и уровня витамина Д у пациентов с ХОБЛ описана в ряде исследований [39,125]. В этих работах, помимо указаний на более низкую инсоляцию и нарушения питания, в качестве патофизиологической основы рассматривается наличие рецепторов к витамину Д в головном мозге и его способность синтезировать 1-альфа-гидроксилазу, участвующую в финальном превращении неактивного витамина Д в активную фракцию [159]. Это, по мнению авторов, позволяет говорить о двусторонней зависимости данных величин и возможности

терапевтического контроля [91,132]. Депрессивные расстройства, рассматриваемые как системное проявление ХОБЛ, также достоверно влияли на эффективность проводимой терапии. Достаточное количество активной изоформы витамина Д - 1,25(ОН)Д, снижает выработку оксида азота, подавляя экспрессию индуцируемой NO-синтазы в спинном мозге и головном мозге. Доказано, что высокий уровень оксида азота обладает провоспалительным эффектом, принимает участие в нейродегенеративных расстройствах и нейротоксичности. Витамин Д вовлечен в нейрофизиологию на уровне транскрипции генов, участвуя в регуляции синтеза ацетилхолина и дофамина [107,215]. В результате чего, в случае тяжелого гиповитаминоза Д наблюдается снижение скорости нервной проводимости.

Таким образом, депрессивное расстройство может стать "точкой приложения" терапии витамином Д и причиной поддержания низкого его значения ввиду необходимости потребления, что подтверждается результатами ряда исследований.

В работе R.Jorde и соавт., изучавших эффективность различных способов введения препаратов витамина Д у пациентов с выраженными депрессивными расстройствами и тяжелым дефицитом витамина Д, не получено достоверных положительных результатов в течение 4-х месяцев терапии, что самими авторами объясняется не достижением пациентами терапевтических значений уровня витамина Д [107]. Частота депрессивных расстройств на третьем этапе исследования составила 72,2%, что, в целом, соотносится с данными литературы, демонстрирующими, однако, достаточно большой диапазон значений (6-80%), что может быть обусловлено как различными методами оценки наличия и тяжести данного состояния, так и высокой дисперсией обследуемых когорт пациентов. Тенденция к гиподиагностике депрессивных расстройств, отмечаемые

рядом авторов, объясняется отсутствием систематического скрининга на амбулаторном этапе, сопряженным с низкой информированностью пациентов, воспринимающих депрессивное расстройство как "нормальное" течение ХОБЛ и повышенной изоляцией пациентов как в следствие тяжести течения заболевания, так и в результате прогрессирования когнитивных нарушений. В нашем исследовании выявлены отрицательные корреляции суммы баллов по шкале GDS-15 с детерминантами тяжести течения ХОБЛ (ОФВ₁, частоты обострений ХОБЛ, суммой баллов по шкалам CAT и mMRS) в различных группах исследования, что соотносится с данными мета-анализа D.L. Matte, где продемонстрировано повышение тяжести депрессивных расстройств по мере ухудшения течения основного заболевания [197]. В другом мета-анализе, проведенном U. Gowda и соавт., обсуждалось влияние терапии витамином Д на динамику депрессивных расстройств у больных ХОБЛ, однако, однозначного заключения получено не было, ввиду большой разнородности обследуемых групп, стартовых уровней витамина Д, длительности терапии и различных режимов дозирования, на что указывается самими авторами [274]. Вместе в тем, при детальном рассмотрении когорты исследований, заявивших о назначении препарата сроком более 8 недель в данном мета-анализе, можно говорить об изначально низком уровне депрессивных расстройств, $4,8 \pm 4,6$ баллов по шкале GDS-15, и достаточно высоком стартовом уровне витамина Д ($31,3 \pm 10,5$ нг/мл) в исследовании V. Yalamancuili и соавт., что расходится с мнением ряда авторов об эффективности терапии витамином Д умеренной и тяжелой депрессии [279]. В нашем исследовании отклик на терапию получен у пациентов с изначально низким уровнем витамина Д $18(15-21)$ нг/мл, что подтверждает данную гипотезу. Вместе с тем, не было выявлено значимой динамики у пациентов с тяжелой депрессией, однако, часть пациентов с умеренными

депрессивными расстройствами перешла в категорию легкой депрессии за счет чего было получено уменьшение доли пациентов с подобными изменениями в группе исследования и увеличение доли пациентов с нормальным психоэмоциональным статусом. Подобные результаты продемонстрированы в исследовании N. M Alavi и соавт., однако, стартовый уровень витамина Д там составлял 21 нг/мл, что выше полученного в ходе нашего исследования; данный факт может объяснить более значимое изменение когнитивного статуса полученное по результатам нашей работы [107]. Кроме того, наличие депрессивных расстройств рассматривается в настоящее время как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости. В мета-анализе Y. Gan и соавт. продемонстрирована взаимосвязь депрессивных расстройств и частоты ИБС и ИМ, ОР составило 1,3 (ДИ 95%, 1,22-1,40) для ИБС и 1,30 (ДИ 95%, 1,18-1,44) для ИМ. В более свежем исследовании, оценивавшим частоту коронарных событий у женщин в течение 18 лет, депрессия также показала себя независимым предиктором развития ИБС, инфаркта миокарда, ОШ 2,39; 95% ДИ: 1,19-4,82 [90].

Таким образом, терапию депрессивных расстройств можно рассматривать как возможный терапевтический подход к снижению риска развития сердечно-сосудистых нарушений, что соотносится с результатами нашего исследования.

Инсоляция - важный источник витамина Д организме, и, соответственно, общепризнанный фактор риска его снижения [236]. Пребывание на солнце 5-30 минут в дневное время (с 10 до 15 часов), по крайней мере, 2 раза в неделю, достаточно для синтеза 15-20 тыс МЕ витамина Д в коже [236]. Инсоляция пациентов на первом этапе исследования значительно превышала указанные показатели и вносила достоверный вклад в формирование уровня витамина Д. Подобную зависимость можно объяснить преобладанием старшей возрастной группы в исследуемой популяции.

Доказано, что у людей старше 70 лет синтез витамина Д 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 - нитрофалана, такие как тетралоны, могут ингибировать активность митохондриальной CYP27A1, участвующей в превращении неактивного Д2 гормона в витамин Д3 [132]. Этим также объясняется полученная в нашем исследовании статистическая значимость ИКЧ в формировании уровня витамина Д, что также согласуется с работами зарубежных авторов [236].

Ввиду недостаточной прогностической значимости ИМТ в прогнозировании риска КВС, на третьем этапе исследования нами был проведен биоимпедансный анализ состава тела больных ХОБЛ. В нашей работе выявлено статистически значимое снижение показателя БЖМТ у больных с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ и низкими значениями уровня витамина Д относительно других групп. Это может быть объяснено тем, что низкие значения уровня витамина Д являются потенциальным фактором риска развития вторичного гиперпаратиреоза, в результате чего снижается минеральная плотность кости, являющаяся одним из компонентов БЖМТ. Данная связь косвенно подтверждается найденной корреляцией между уровнем витамина Д и значениями ИБЖМТ и БЖМТ. В нашем исследовании выявлены корреляционные взаимосвязи между показателями БЖМТ, величиной мышечной силы и низкими значениями уровня витамина Д. Эти ассоциации в современной литературе обсуждаются с позиции взаимосвязи БЖМТ и СМ, снижение которой расценивается, как одна из наиболее характерных особенностей пациентов с ХОБЛ [57]. Влияние системного воспаления на изменение БЖМТ изучалось в работе Т.М. Eagan и соавт., где были получены

данные о значении высоких показателей фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) в прогнозировании снижения БЖМТ у пациентов с ХОБЛ [260].

Таким образом, можно предположить, что высокий уровень витамина Д у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП является защитным механизмом относительно формирования тяжелой формы недостаточности питания, ассоциированного с воспалением.

Нами выявлено статистически значимое снижение массы СМ, связанное с нарастанием бронхиальной обструкции, частотой обострений ХОБЛ и коррелирующее со значениями витамина Д. Согласно нашим более ранним исследованиям, креатинин является продуктом деградации креатин-фосфата и ввиду снижения массы СМ значения его могут быть несколько занижены, что, в конечном итоге, влияет на показатели СКФ [260].

Значение ФУ - интегративного количественного показателя работоспособности мышечной ткани, не входит в параметры оценки нутритивного статуса. В большей степени, данный маркер используется для оценки тяжести течения ХОБЛ, что подтверждается данными литературы и найденными взаимосвязями с показателями ОФВ₁ и частотой обострений ХОБЛ [45]. Нами была выявлена взаимосвязь показателей ФУ и значений динамометрии. Подобные данные относительно силовых характеристик мышечной ткани были получены в работе F. DeBlasio и соавт, продемонстрировавшей прогностическую роль ФУ, как предиктора снижения силовой характеристики мышечной ткани [119].

На фоне терапии витамином Д в нашем исследовании не получено достоверной динамики показателя СМ ни в одной из групп, что соотносится с данными мета-анализа C. Beaudart и соавт., не выявивших достоверного влияния препаратов неактивного витамина Д на рассматриваемый параметр [252]. Необходимо отметить, что значимое количество пациентов

работ, включенных в мета-анализ, имело достаточно высокие стартовые значения уровня витамина Д, а также короткую медиану наблюдения, что может сказываться на полученных результатах [92,160]. Вместе с тем, не во всех исследованиях был проведен контроль уровня витамина Д на фоне проводимой терапии, что позволяет говорить о возможном не достижении пациентами адекватного уровня витамина Д, что также может занижать полученные результаты. В нашей работе получено улучшение функциональных характеристик мышечной ткани, а именно, улучшение показателей скорости движения и динамометрии в группах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина Д. Данный эффект может быть реализован за счет потенцирующего влияния витамина Д на синтез белков, составляющих преимущественно мышечные волокна II типа, доля которых увеличивается у пациентов с ХОБЛ параллельно нарастанию тяжести заболевания. Кроме того, обсуждается негеномный эффект витамина Д, обеспечивающий увеличение уровня внутриклеточного кальция, чем опосредовано улучшение мышечной силы и сократимости [271].

Пристальное внимание к динамике показателей, характеризующих состояние мышечной ткани у пациентов с ХОБЛ, связано с высокой распространенностью саркопении в данной группе пациентов, оказывающей значимое влияние на прогноз. Частота синдрома саркопении в нашем исследовании составила 28% во всей когорте исследования после окончания терапии, что несколько выше, чем в работе F. DeBlasio и соавт. (24,1%) [119].

СМ - один из наиболее значимых факторов формирования синдрома саркопении. Причинами снижения массы СМ у пациентов с ХОБЛ могут быть повышение энергозатрат на работу дыхательной мускулатуры, недостаточное употребление белка и нарушение его усвояемости, а также

гипоксия, прием системных ГКС, повышение интенсивности апоптоза вследствие системного воспаления [108]. Согласно данным литературы, частота мальнутриции у больных ХОБЛ составляет 10-60 % [119]. В нашем исследовании частота этого синдрома составила 20,9% и была максимальной в группе с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ как до, так и после окончания терапии. Аналогичная частота синдрома мальнутриции у пациентов с тяжелой и крайне-тяжелой ХОБЛ (19,8%) выявлена в исследовании F. DeBlasio и соавт. [119]. Вместе с тем, данное исследование не учитывало частоту обострений ХОБЛ - значимого фактора прогрессирования нутритивных нарушений, что может являться одной из причин большей частоты мальнутриции у пациентов тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ в нашем исследовании относительно рассматриваемой работы (20,8-45,6% vs 47,4%).

Полученные нами данные продемонстрировали статистически значимое улучшение показателей ремоделирования миокарда, что свидетельствует об улучшении функциональной адаптации и повышении функциональной активности сердечно-сосудистой системы.

В проведенном недавно исследовании «EVITA» было показано, что в подгруппе пациентов в возрасте ≥ 50 лет лечение витамином Д было связано с увеличением ФВ ЛЖ на 2,73% (95% ДИ: от 0,14 до 5,31%) у пациентов с ХСН через 12 месяцев после начала терапии (n=311) [273]. В нашей работе получены сопоставимые результаты, однако, прирост ФВЛЖ был менее выражен ввиду высокой коморбидности пациентов. Согласно исследованию K.K. Witte и соавт. один год ежедневного приема 400МЕ витамина Д не улучшает показатели 6-минутного степ-теста, но оказывает благоприятное влияние на структуру и функцию ЛЖ. Авторами также зафиксировано достоверное увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение КДО и КДР ЛЖ. Кроме того, в исследовании S. Chacko и соавт. было

продемонстрировано замедление увеличения объема ЛП у мужчин, получавших в течение 12 месяцев терапию витамином Д, относительно группы пациентов, получавших плацебо, что также соотносится с результатами нашего исследования [267]. В исследованиях N. Akhavan-Khaleghi и соавт. было показано, что скорость ранней диастолической деформации, как маркера функции ЛП, была увеличена у пациентов с дефицитом витамина Д ($p=0,008$) даже после поправки на возраст ($p=0,046$). После корректировки на все смешанные факторы, дефицит витамина Д все же продемонстрировал возможность быть независимой детерминантой продольной систолической деформации ($p=0,065$) [42]. Таким образом, наше исследование показывает, что у больных ХОБЛ адаптация левых отделов сердца идет параллельно правым. Ремоделирование ЛЖ служит общим финальным патофизиологическим звеном, приводящим к ХСН, а добавление витамина Д ингибирует ремоделирование миокарда у больных ХОБЛ с начальными стадиями дисфункции почек, тем самым улучшая прогноз в данной группе пациентов. Витамин Д может использоваться в составе комплексной терапии у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести, с сопутствующим дефицитом/недостаточностью данного микроэлемента.

По данным литературы, 33-77% пациентов с ХОБЛ имеют уменьшение уровня витамина Д ниже целевых значений, многими авторами отмечается ассоциация кардиоваскулярных событий с более низкими значениями уровня витамина Д [129].

Вместе с тем, в ряде исследований не было получено достоверных данных о влиянии уровня витамина Д на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность [183]. Интересным представляется исследование D. Dincer и соавт., где была выявлена обратная J-образная ассоциация уровня витамина Д и фатальных кардиоваскулярных событий с

минимальной точкой на уровне 70 нмоль/л, что соответствует 22 нг/мл и классифицируется, согласно рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов, как недостаточность витамина Д [218]. Ограничением к данному исследованию можно считать относительно небольшое количество пациентов с нормальными значениями уровня витамина Д (около 17%), что могло повлиять на формирование точки отсечения.

Влияние различных схем введения препаратов витамина Д на уровень СРБ широко обсуждается в современной литературе. Мета-анализ 10 исследований, проведенный N. Chen и соавт. продемонстрировал значительное снижение уровня СРБ, в среднем на 1,08 мг/л, с более значимой динамикой в подгруппах с уровнем СРБ более 5 мг/л - 2,21 мг/л [109]. С другой стороны, более поздний мета-анализ показал полярные результаты, не зарегистрировав достоверного влияния терапии витамином Д на уровень СРБ. Однако, сами авторы указывают, что малая продолжительность срока наблюдения за пациентами может значимо сказываться на полученных результатах [150]. Таким образом, поддержание уровня витамина Д более 34,3 нг/мл в течение 12 месяцев достоверно не снижает частоту мальнутриции и саркопении у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии, но позволяет снизить частоту синдрома мальнутриции, ассоциированного с воспалением, что косвенно может влиять на снижение кардиоваскулярного риска у данной группы пациентов.

С учетом полученных нами данных о статистически значимом влиянии уровня витамина Д на риск развития кардиоваскулярных нарушений, на третьем этапе исследования нами были оценена эффективность стандартной терапии, направленной на коррекцию уровня витамина Д, и разработан алгоритм коррекции для данной группы пациентов.

Согласно результатам нашего исследования, факторами, влияющими на эффективность терапии витамином Д, стали маркеры тяжести течения

ХОБЛ, а именно ОФВ₁ и частота обострений ХОБЛ. Широкий диапазон внекостных эффектов витамина Д, объясняющий повышенный расход данного микронутриента, по нашему мнению, может служить обоснованием данных результатов. С нарастанием тяжести ХОБЛ усиливается активация РААС. Помимо классических путей компенсации данного состояния, известен ренин - независимый механизм подавления ангиотензина II, опосредуемый витамином Д [8]. Достаточный уровень активной изоформы витамина Д, 1,25(ОН)Д, может ингибировать экспрессию ангиотензиногена путем ингибирования продукции ядерного фактора транскрипции каппа В (NF-каппа В) и ангиотензиноген может быть конвертирован в ангиотензин II катепсином без участия ренина [9]. Данная гипотеза подтверждается результатами исследования J.P. Fogman и соавт., установивших взаимосвязь между циркулирующим в плазме 25(ОН)Д и компонентами РААС у 184 пациентов без артериальной гипертензии, получивших нагрузочную дозу хлорида натрия за 3-7 дней до начала исследования [129]. Авторами была выявлена ассоциация более низких значений 25(ОН)Д с повышенной концентрацией ангиотензина II, а также снижение активности ренина плазмы в ответ на введение ангиотензина II.

Точкой приложения внекостных эффектов витамина Д может служить также преимущественно пожилой возраст, характерный для пациентов с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ, продемонстрированный в нашей выборке и соотносящийся с данными литературы, а также дефицит мышечной массы, сопровождающий нарастание тяжести течения ХОБЛ. Недавние исследования идентифицировали рецепторы к витамину Д в мышечной ткани, имеющиеся в обоих подтипах мышечных волокон, также показано их прогрессивное снижение с возрастом [36]. В исследовании L. Ceglia и соавт. продемонстрировано увеличение числа

рецепторов к витамину Д в волокнах 2 типа на фоне терапии препаратами витамина Д относительно плацебо [36].

Полученное в нашем исследовании статистически значимое снижение индекса резистентности (ИР) почечных артерий подтверждает тезис о необходимости поддержания уровня витамина Д более 34,3 нг/мл у пациентов с ХОБЛ. Увеличение ИР в настоящее время рассматривается как предиктор прогрессирования дисфункции почек, что подтверждено в ряде работ, продемонстрировавших значимое снижение функции почек у пациентов, имеющих на этапе включения в исследование $ИР > 0,7$ [9,215,]. Кроме того, в работе М.А. Tedesco и соавт., выявлены более высокие показатели ИР у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском относительно пациентов, имеющих низкий риск при сопоставимых значениях уровня креатинина, что позволяет считать данный показатель маркером прогнозирования неблагоприятных кардиоваскулярных событий, и делает его перспективной мишенью терапии [217].

На основании полученных данных с целью оптимизации работы практикующего врача-специалиста была создана компьютерная программа "Система расчета времени достижения целевого уровня витамина Д у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек" в виде онлайн-калькулятора, позволяющая после внесения индивидуальных показателей больного ХОБЛ, автоматически рассчитать необходимое для достижения оптимального уровня витамина Д время приема препарата в дозе 7000МЕ в сутки.

Таким образом, в нашей работе проведена комплексная оценка вклада уровня витамина Д в прогнозирование риска развития КВС у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии, выявлены факторы, влияющие на формирование уровня витамина Д и предикторы развития КВС у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии. Вместе с тем, по результатам

нашего исследования продемонстрировали неэффективность стандартной терапии, направленной на коррекцию уровня витамина Д в данной когорте пациентов. Поэтому нами был разработан алгоритм коррекции уровня витамина Д для пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии, включающий в себя оценку факторов риска, влияющих на эффективность стандартной терапии. Разработанный онлайн-калькулятор позволяет рассчитать необходимое время приема насыщающей дозы препарата неактивного витамина Д с целью поддержания целевого уровня витамина Д в течение 12 месяцев. Полученные нами результаты доказывают необходимость повторного контроля уровня витамина Д на 48 неделе терапии у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3-4) и дефицитом уровня витамина Д. Результатом использования разработанного алгоритма стало улучшение морфометрических и гемодинамических показателей ремоделирования миокарда и интратрениального кровотока у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

K/DOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальной давление

Ал/Кр – альбумин-креатининовое соотношение

АУ – альбуминурия

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

вчСРБ - высоко чувствительный СРБ

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖМТ – жировая масса тела

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКЧ – индекс курящего человека

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИМ – инфаркт миокарда

ИР – индекс резистентности

КВС – кардиоваскулярные события

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

ЛГ – легочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

НОНР – научное общество нефрологов России

ОХС – общий холестерин

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду маневра

ПА – почечные артерии

ПТГ – паратиреоидный гормон
ПЖ – правый желудочек
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САС – симпатоадреналовая система
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СММ – скелетно-мышечная масса
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ТЭЛА – тромбоэмболия ветвей легочной артерии
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – фактор риска
ФУ – фазовый угол
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Биоимпедансное исследование состава тела населения России / С.Г. Руднев, Н.П. Соболева, С.А. Стерликов [и др.]-М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. –493 С.
2. Будневский, А.В. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно – сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких / А.В. Будневский, Е.Ю. Малыш // Кардиология - 2017. - Т.57, №4. - С.89-93.
3. Влияние различных форм обострения ХОБЛ на частоту и выраженность нарушений ритма сердца у пациентов с ХОБЛ и ИБС / Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, Е.В. Тихонова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5.
4. Диагностические, клинические и прогностические аспекты определения концентрации С-реактивного белка при хронической сердечной недостаточности / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев [и др.] // Клиническая медицина. - 2018. - Т. 96, - №3. - С. 197-207.
5. Инюткина Н.В. Определение протеинурии: какой метод выбрать? / Н.В. Инюткина, И.С. Шатохина // Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. – № 4. – 2015. – С. 33-39.
6. Кардиология Национальное руководство. Под редакцией Шляхто. М:ГЭОТАР-Медиа, 2018-816 с.
7. Кароли, Н.А. Внезапная сердечная смерть у пациентов хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Кардиология. - 2017. - Т. 57, №2. - С. 83-90.
8. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2016. – Т. 62, №4. – С. 60-84.
9. Крутиков, Е.С. Особенности внутривисцерального кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией в доклинической стадии нефропатии /Е.С. Крутиков, С.И. Чистякова, В.А. Цветков // Клиническая нефрология. – 2015. -№ 5-6. – С. 18-22.
10. Ланг, Т.А. Описание статистики в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А.Ланг, М.Сесик. - М. : Практическая медицина. – 2011. – 477 с.
11. Митьков, В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / В.В. Митьков. М.: ВИДАР. 2011. – 720 с.

12. Мухин, Н.А. Поражение сердечно-сосудистой системы при заболеваниях почек / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Кардиология: новости, мнения, обучение. - 2015. - Т.2. - С.63-66.

13. Натрийуретические пептиды как маркеры развития и прогноза тяжести легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких / С.Н. Авдеев, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2018. - Т. 63, № 6. – С. 333-337.

14. О проведении в Российской Федерации Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака (GATS) / [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://38.gospotrebnadzor.ru/directions/practice/46887/>.

15. Особенности интратенального кровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких // Болотова Е.В., Дудникова А.В., Еремеева Л.Ф. [и др.] // Клиническая нефрология - 2016. - Т.3-4. - С.22-26.

16. Оценка нутритивного статуса и его коррекция при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2016. – Т.26, №1. – С.13-28.

17. Пат. 2647327 Российская Федерация, МПК А61В 5/00; G01N 33/48. Патент на изобретение. Способ ранней диагностики хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Болотова, Е.В., Дудникова А.В.: заявители и патентообладатели Кубанский государственный медицинский университет, Болотова, Е.В., Дудникова А.В. - № 2016127047; заявл. 18.02.16; опубли. 05.07.16.

18. Падыганова, А.В. Роль сочетанного течения хронической бронхообструктивной патологии и артериальной гипертензии в развитии функциональных нарушений почек / А.В. Падыганова, Е.Н. Чичерина // Архив внутренней медицины. – 2014. – Т.4, №18. – С. 47-51.

19. Петри, А. Наглядная медицинская статистика : учебное пособие / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа. - 2015. — 216 с.

20. Пигарова, Е.А. Неклассические эффекты витамина Д / Е.А. Пигарова, А.А. Петрушкина // Остеопароз и остеопатии. – 2017. – Т. 20, №3. – С. 90-101.

21. Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких / А.В. Барсуков, М.С. Таланцева, А.Е. Коровин [и др.] // Кардиосоматика. – 2012. – Т.4, №18. – С. 42-54.

22. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Методические рекомендации / Под ред. С.А. Бойцова, А.Г. Чучалина // М: МЗ РФ 2013. –128 с.

23. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — 34 с.

24. Сочетание ХОБЛ с сердечно – сосудистыми заболеваниями: особенности клинического течения, функции внешнего дыхания и структурно-функционального состояния сердца / В.В. Гайнитдинова, А.Б. Бакирова, Д.Х. Калимулина [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2016. – Т.1, №5. – С. 51-61.

25. Сравнительный анализ моделей расчета индивидуального суммарного риска ишемической болезни сердца у работников железнодорожного транспорта / Горохова С.Г., Мурасеева Е.В., Пфаф В.Ф. [и др.] // Российский кардиологический журнал - 2016. - Т.6. - С.27-33.

26. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек / Л.О. Глазун, Е.В. Полухина. М.: ВИДАР, 2014. – 296с.

27. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, Н.А. Кошелева [и др.] // Кардиология. – 2018. - Т. 58, № S9. – Р. 39-47.

28. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина [и др.] // Пульмонология. –2014. –№ 6. – С. 11-24.

29. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев [и др.] // Российское Респираторное Общество. – М. : 2013. – С.205

30. Характеристика ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при полиморфных вариантах гена VDR у больных артериальной гипертензией и ожирением / Т.Б. Сенцова, И.В. Ворожко, О.О. Черняк [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т.58, №8. – С. 45-49.

31. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков [и др.] // Нефрология. –2012. –Т. 16, №1. – С. 89-115.

32. A 16-week randomized clinical trial of 2,000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity,

and arterial stiffness / Y. Dong, I.S. Stallmann-Jorgensen, N.K. Pollock [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2010. - Vol.95. - P.4584–4591.

33. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk / A.D. Gepner, R. Ramamurthy, D.C. Krueger [et al.] // *PLoS One.* - 2012. - Vol.7, №3 - P.e36617.

34. A randomised controlled trial evaluating the impact of targeted vitamin D supplementation on endothelial function in type 2 diabetes mellitus: the DIMENSION trial / R. Dalan, H. Liew, P.N Assam. [et al.] // *Diab Vasc Dis Res.* - 2016. - Vol.13. - P.192–200.

35. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on arterial stiffness and aortic blood pressure in Native American women / A.D. Gepner, I.V. Haller, D.C. Krueger [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2015. - Vol.240. - P.526–528.

36. A randomized study on the effect of vitamin D₃ supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women / L. Ceglia, S. Niramitmahapanya, M. da Silva Morais [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* -2013. - Vol.98, №12. - P.1927-35.

37. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT / E.A. Bohula, R.P. Giugliano, C.P. Cannon [et al.] // *Circulation.* - 2015. - Vol.132. - P.1224-1233.

38. Acute cardiovascular autonomic responses to inhaled particulates / J.M. Evans, R.A. Jenkins, R.H. Ilgner [et al.] // *Eur J Appl Physiol.* - 2015. - Vol.115, №2. - P.257-68.

39. Adherence to Maintenance Medications among Older Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Role of Depression / J.S. Albrecht, Y. Park, P. Hur [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* - 2016. - Vol.13, №9. - P. 1497–1504.

40. Agreement among cardiovascular disease risk calculators / G.M. Allan, Nouri F., C. Korownyk, M.R. Kolber [et al.] // *Circulation.* - 2013. - Vol.127, №19. - P.1948-56.

41. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling / P. Alter, H. Watz, K. Kahnert [et al.] // *Respir Med.* - 2018. - Vol.137. - P.14-22.

42. Akhavan-Khaleghi, N. Effects of vitamin D deficiency on left atrial function as evaluated by 2D speckle-tracking echocardiography / N. Akhavan-Khaleghi, A. Hosseinsabet, R. Mohseni-Badalabadi // *JClinUltrasound* - 2018. - Vol.46, №5. - P.334-340.

43. Amin, K. The Role of the T lymphocytes and Remodeling in Asthma / K. Amin // *Inflammation*. - 2016. - Vol.39, №4. - P.1475-82.
44. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans / E. Swierblewska, D. Hering, T. Kara [et al.] // *JHypertens*. - 2010. - Vol.28. - P.979e84.
45. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / F. Maltais, M. Decramer, R. Casaburi [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. - 2014. - Vol.189, №9. - P.e15-62.
46. Analysis of Autonomic Modulation in Response to a Session of Aerobic Exercise at Different Intensities in Patients With Moderate and Severe COPD / M.R. Leite, E.M.C. Ramos, A.P.C.F. Freire [et al.] // *COPD*. - 2018. - P.1-9.
47. Analysis of electrocardiogram in chronic obstructive pulmonary disease patients / B. Lazović, M.Z. Svenda, S. Mazić [et al.] // *Med. Pregl*. - 2013. - Vol. 66, №3-4. - P.126–129.
48. Associations of Lipoprotein(a) Levels With Incident Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study/ K.N. Aronis, D. Zhao, R.C. Hoogeveen [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – Vol.15, №6. – P.12
49. Angiotensin-sympathetic system interactions in cardiovascular and metabolic disease / G. Mancia, R. Dell’Oro, F. Quarti-Trevano [et al.] // *J Hypertens Suppl* . - 2006. - Vol.24. - P. S51e6.
50. Arboix, A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke / A. Arboix // *World J Clin Cases*. - 2015. - Vol.3. - P.418–429.
51. Assmann, G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study / G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte // *Circulation* - 2002. - Vol.105. - P.310–315.
52. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease / L.M. Caram, R. Ferrari, C.R. Naves [et al.] // *Clinics*. - 2013. - Vol.68, №. 6. - P.772–776.
53. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with lifestyle factors and metabolic and cardiovascular disease markers: population-based cross-sectional study (FIN-D2D) / M.E. Miettinen, L. Kinnunen, J. Leiviska [et al.] // *PLoS One* - 2014. - Vol.9. - P.e100235.

54. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD / C. Terzano, S. Romani, V. Conti [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2014. - Vol.18. - P. 2908–2917.
55. Autophagic-lysosomal pathway functions in the masseter and tongue muscles in the klotho mouse, a mouse model for aging / R.H. Iida, S. Kanko, T. Suga [et al.] // *Mol Cell Biochem.* - 2011. - Vol.348, №1-2. - P.89-98.
56. Barnes, P.J. Senescence in COPD and Its Comorbidities / P.J. Barnes // *Annu Rev Physiol.* - 2017. - Vol.10, № 79. - P. 517-539.
57. Body composition markers in older persons with COPD / A.M Abbatecola., A. Fumagalli, L. Spazzafumo [et al.] // *Age Ageing.* - 2014 - Vol.43, №4. - P.548-53.
58. Body mass index represents a good predictor of vitamin D status in women independently from age / D.S. Monache, P. Di Fulvio, E Iannetti. [et al.] // *Clin Nutr* – 2018. - P. S0261-5614(18)30089-X. 244.
59. Bone muscle interactions and vitamin D / J.E. Gunton, C.M.Girgis, P.A Baldock [et al.] // *Bone* - 2015. - Vol.80. - P.89–94.
60. Borderline pulmonary hypertension associated with chronic hypercapnia in chronic pulmonary disease / L. Zuoyou, S. Shiota, Y. Morio et al. // *Respir Physiol Neurobiol.* - 2019. - Vol.262. - P. 20-25.
61. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multimodal cranial magnetic resonance imaging study / J.W. Dodd, A.W. Chung, M.D. van den Broek [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2012. - Vol.186. - P.240–245.
62. Braunwald, E. Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials / E. Braunwald // *Eur Heart J.* - 2012. - Vol. 33. - P.430-432.
63. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort / M. Wilchesky, P. Ernst, J.M. Brophy [et al.] // *Chest.* - 2012. - Vol.142, №2. - P. 305–311.
64. Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: new insights and therapeutic perspective / K.J.C. Sanders, A.E.M. Kneppers, C. van de Boel [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* - 2016. - Vol.7, №1. - P. 5–22.
65. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. / J. Hsia, G. Heiss, H. Ren [et al.] // *Circulation* - 2007. - Vol.115. - P.846–854.
66. Cao, Y.Q. Pulmonary Embolism in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Y.Q. Cao, L.X. Dong, J. Cao // *Chin Med J (Engl).* - 2018. - Vol.131, №14. - P.1732-1737.

67. Cardiac autonomic ganglia ablation suppresses atrial fibrillation in a canine model of acute intermittent hypoxia / X. Yu, Z. Lu, W. He [et al.] // *Auton Neurosci.* - 2017. - Vol.205. - P.26-32.
68. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease/ J.A. Falk, S. Kadiev, G.J. Criner [et al.] // *Proc Am Thorac Soc.* – 2008. – Vol.5. – P. 543e8.
69. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis / J.A. Ford, G.S. MacLennan, A. Avenell [et al.] // *American Jo of Clinical Nutrition.* - 2014.- Vol. 100, №3. P. 746–755.
70. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada: cardiovascular disease in COPD patients/ S.M. Curkendall, C. DeLuise, J.K. Jones [et al.] // *Ann Epidemiol.* - 2006. - Vol.16. - P.63–70.
71. Cardiovascular Risk Assessment and Effects on Behavior in Switzerland The Swiss Heart Foundation HerzCheck Cardio-Test / N. Freund, B.C. Friedli, Y. Junke [et al.] // *Open Cardiovasc Med J.* - 2015. - Vol.9. - P.35–39.
72. Cardiovascular risk assessment, cardiovascular disease risk factors, and lung function parameters / M. Polak, A. Doryńska, K. Szafraniec [et al.] // *Kardiol Pol.* - 2018. - Vol.76, №7. - P.1055-1063.
73. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic lung disease / S.Y. Roh, J.I. Choi, J.Y. Lee [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* - 2011. - Vol.4. - P. 815–822.
74. Central pulmonary artery lesions in chronic obstructive pulmonary disease: a transesophageal echocardiography study / A. Russo, M. De Luca, C. Vigna [et al.] // *Circulation.* - 1999. - Vol.100. - P.1808–15.
75. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: a comprehensive review / L. Lahousse, H. Tiemeier, M.A. Ikram [et al.] // *Respir Med.* - 2015. - Vol.109. - P.1371–1380 83.
76. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases / C. Schneider, U. Bothner, S.S. Jick [et al.] // *Eur J Epidemiol.* - 2010. - Vol.25. - P.253–260.
77. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke: the Rotterdam Study / M.L.P. Portegies, L. Lahousse, G.F. Joos [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2016. - Vol.193. - P.251–258.
78. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function / T. Konecny, K.R. Somers, J.Y. Park [et al.] // *Heart Rhythm.* - 2018. - Vol.15, №6. - P.832-838.

79. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes / S.M. Curkendall, S.Lanes, C. de Luise [et al.] // *Eur J Epidemiol.* - 2006. - Vol.21. - P.803–13.
80. Churg, A. Matrix metalloproteases in COPD / A. Churg, S. Zhou, J.L. Wright // *Eur Respir J.* - 2012. - Vol.39. - P.197e209.
81. Common and specific risk factors for ischemic stroke in elderly: Differences based on type of ischemic stroke and aging / S. Fukui, R. Imazeki, Y. Amano [et al.] // *J Neurol Sci.* - 2017. - Vol.380. - P.85-91.
82. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with COPD exacerbation with or without venous thromboembolism / M. Akgun, M. Meral, O. Onbas [et al.] // *Respiration.* - 2006. - Vol.73. - P.428–33.
83. Comparison of self-perceived cardiovascular disease risk among smokers with Framingham and PROCAM scores: a cross-sectional analysis of baseline data from a randomised controlled trial / B. Desgraz, C. Tinh-Hai, N. Rodondi [et al.] // *BMJ Open* - 2017. - Vol.7, №1. - P.e012063.
84. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program / S. Sidney, M. Sorel, C.P. Quesenberry [et al.] // *Chest.* - 2005. - Vol.128. - P.2068–2075.
85. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population / T. Børvik, S.K. Brækkan K., Enga [et al.] // *Eur Respir J.* - 2016. - Vol.47. - P.473–81.
86. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? / V. Austin, P.J. Crack, S. Bozinovski [et al.] // *Clin Sci (Lond)* - 2016. - Vol.130. - P.1039–1050.
87. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study / X.M. Mai, Y. Chen, C.A. Camargo [et al.] // *Am J Epidemiol* - 2012. - Vol.175. - P.1029–1036.
88. Cumulative exposure to high-sensitivity C-reactive protein predicts the risk of cardiovascular disease / A. Wang, J. Liu, C. Li [et al.] // *J Am Heart Assoc.* - 2017. - Vol. 6. - P.e005610.
89. Daly, R.M. Long-term effect of calcium-vitamin D(3) fortified milk on blood pressure and serum lipid concentrations in healthy older men / R.M. Daly, C.A. Nowson // *Eur J Clin Nutr* - 2009. - Vol.63. - P.993–1000.
90. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies / Y. Gan, Y. Gong, X. Tong [et al.] // *BMC Psychiatry* - 2014. - Vol.14. - P.371.
91. Depression is a risk factor for incident coronary heart disease in women: An 18-year longitudinal study / A. O'Neil, A.J. Fisher, K.J. Kibbey [et al.] // *J Affect Disord.* - 2016. - Vol.196. - P.117-24.

92. Different doses of supplemental vitamin D maintain interleukin-5 without altering skeletal muscle strength: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in vitamin D sufficient adults / T. Barker, T.B. Martins, H.R. Hill [et al.] // *Nutr Metab (Lond)* - 2012. - Vol.9, №1. - P.16.
93. Differential association of chronic obstructive pulmonary disease with myocardial infarction and ischemic stroke in a nation-wide cohort / L. Yin, C. Lensmar, E. Ingelsson [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2014. - Vol.173. - P.601–603.
94. Dinarello, C.A. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer / C.A. Dinarello // *Molecular Med.* - 2014. - Vol. 20. - P. S43-S58.
95. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice / K. Aihara, H. Azuma, M. Akaike [et al.] // *Biol Chem* - 2004. - Vol.279, №34. - P.35798-802.
96. Dusso, A.S. Vitamin D / A.S. Dusso, A.J. Brown, E. Slatopolsky // *Am J Physiol Renal Physiol* - 2005. - Vol.289, №1. - P:F8-28.
97. Dutt, T.S. Prevalence of venous thromboembolism in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: An Indian perspective / T.S. Dutt, Z.F. Udawadia // *Indian J Chest Dis Allied Sci.* - 2011. - Vol.53. - P.207–10.
98. Effect of a single, oral, high-dose vitamin D supplementation on endothelial function in patients with peripheral arterial disease: a randomised controlled pilot study / H. Stricker, F.T. Bianda, S. Guidicelli-Nicolosi [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg* - 2012. - Vol.44. - P.307–312.
99. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial / K.L. Margolis, R.M. Ray, L. Van Horn [et al.] // *Hypertension* - 2008. - Vol.52. - P.847–855.
100. Vitamin D Deficiency Predicts the ST Elevation Type of Myocardial Infarction in Patients with Acute Coronary Syndrome / N. Safaie, H. Rezaee, B. S. Dvati [et al.] // *Iran J Pharm Res.* – 2018. – Vol.17. – P. 73–78.
101. Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients / A. Breslavsky, J. Frand, Z. Matas [et al.] // *Clin Nutr* - 2013. - Vol.32. - P.970–975.
102. Effect of paricalcitol on endothelial function and inflammation in type 2 diabetes and chronic kidney disease / T.K. Thethi, M.A. Bajwa, H. Ghanim [et al.] // *J Diabetes Complications* - 2015. - Vol.29. - P.433–437.
103. Effects of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy in coronary artery disease patients. / Wu Z., Wang T., Zhu S., [et al.] // *Scandinavian Cardiovascular Journal.* – 2015. – Vol. 50, №1. – P. 9–16.

104. Effect of vitamin D supplementation on aortic stiffness and arterial hemodynamics in people with osteoarthritis and vitamin D deficiency / P. Veloudi, C.L. Blizzard, C.H. Ding [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2015. - Vol.66. - P.2679–2681.

105. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks / J.P. Forman, J.B. Scott, K. Ng [et al.] // *Hypertension.* - 2013. - Vol.61. - P.779–785.

106. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data / L.A. Beveridge, A.D. Struthers, F. Khan [et al.] // *JAMA Intern Med.* - 2015. - Vol.175. - P.745–754.

107. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: A randomized clinical trial / N.M. Alavi, S. Khademalhosseini, Z. Vakili [et al.] // *Clin Nutr.* - 2018. - P. pii: S0261-5614(18)32449-X.

108. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials / N. Chen, Z. Wan, S.F. Han [et al.] // *Nutrients.* - 2014. - Vol.6, №6. - P.2206–16.

109. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial / S. Pilz, M. Gaksch, K. Kienreich [et al.] // *Hypertension.* - 2015. - Vol.65. - P.1195–1201.

110. Effects of vitamin D supplementation on markers of vascular function after myocardial infarction - a randomised controlled trial / M.D. Witham, F.J. Dove, F. Khan [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2013. - Vol.167. - P.745–749.

111. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial / R. Jorde, M. Sneve, Y. Figenschau [et al.] // *J Intern Med.* - 2008. - Vol.264. - №6. - P.599–609.

112. Effects of Vitamin D2 Supplementation on Vitamin D3 Metabolism in Health and CKD / Z. Batacchi, C. Robinson-Cohen, A.N. Hoofnagle [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2017. - Vol.12, №9. - P.1498–1506.

113. Effect of vitamin D therapy on urinary albumin excretion, renal functions, and plasma renin among patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind clinical trial / Liyanage P., Lekamwasam S., Weeraratna T. P. [et al.] // *Journal of Postgraduate Medicine.* - 2018. - Vol. 64, №1. - P. 10–15.

114. Electrocardiographic characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease / M.J. Warnier, F.H. Rutten, M.E. Numans [et al.] // *COPD.* - 2013. - Vol.10, №1. - P. 62–71.

115. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / A.D. Hoiseeth, A. Neukamm, B.D. Karlsson [et al.] // *Thorax*. - 2011. - Vol.66. - P.775e81.
116. Ergocalciferol and microcirculatory function in chronic kidney disease and concomitant vitamin D deficiency: an exploratory, double blind, randomised controlled trial / G. Dreyer, A.T. Tucker, S.M. Harwood [et al.] // *PLoS One*. - 2014. - Vol.9. - P.e99461.
117. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition / T. Cederholm, R. Barazzoni, P. Austin [et al.] // *Clin Nutr*. - 2017. - Vol.36, №1. - P.49-64.
118. Estimated Glomerular Filtration Rate Within the Normal or Mildly Impaired Range and Incident Cardiovascular Disease / A. Eisen, M. Hoshen, R.D. Balicer [et al.] // *Am J Med*. - 2015. - Vol.128, №9. - P.1015-22.e2.
119. Evaluation of body composition in COPD patients using multifrequency bioelectrical impedance analysis / F. de Blasio, G. Miracco Berlingieri, A. Bianco [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. - 2016. - Vol.11. - P.2419-2426.
120. Evaluation of platelet distribution width in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary embolism / M. Wang, J. Zhang, Q. Ji [et al.] // *Biomark Med*. - 2016. - Vol.10. - P.587-96.
121. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2011. - Vol.96. - P.1911-1930.
122. Excess economic burden of comorbidities in COPD: a 15-year population-based study / W. Chen, J.M. FitzGerald, D.D. Sin [et al.] // *Eur Respir J*. - 2017. - Vol. 27, № 50. P.1700393.
123. Extensive carotid atherosclerosis and the diagnostic accuracy of coronary risk calculators / M. Romanens, M.B. Mortensen, I. Sudano [et al.] // *Prev Med Rep*. - 2017. - Vol.6. - P.182-186.
124. Fabri, L. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomized clinical trials / L. M. Fabri, P. M. Calverly, J.L Izquierdo-Alonso [et al.] // *Lancet*. — 2009. — 374. — 695-703.
125. Factors associated with vitamin D deficiency in a Norwegian population: the HUNT Study / T.L. Larose, Y. Chen, C.A. Camargo Jr [et al.] // *J Epidemiol Community Health*. - 2014. - Vol.68, №2. - P.165-70.

126. Fat-Free Mass Index for Evaluating the Nutritional Status and Disease Severity in COPD / Y. Luo, L. Zhou, Y. Li [et al.] // *Respir Care.* – 2016. –Vol.61. –P. 680-8.
127. Fitzgerald, R.S. Autonomic control of the cardiovascular system in the cat during hypoxemia / R.S. Fitzgerald, G.A. Dehghani, S. Kiihl // *Auton-Neurosci.* - 2013 - Vol.174, №1-2. - P. 21-30.
128. Ford, E.S.Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged ≥ 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020 / E.S. Ford, L.B. Murphy, O. Khavjou // *Chest.* – 2015. –Vol. 147, № 1. –P. 31-45.
129. Forman, J.P. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans / J.P. Forman, J.S. Williams, N.D. Fisher // *Hypertension.* - 2010. - Vol.55, №5. - P.1283-8.
130. From smoking to COPD--current approaches / Corlăţeanu A., Odajiu I., Botnaru V. et al. // *Pneumologia.* - 2016. - Vol.65, №1. - P.20-3.
131. Fruchter, O. Lipid profile and statin use: the paradox of survival after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / O. Fruchter, M. Yigla, M.R. Kramer // *Am J Med Sci.* - 2015. - Vol.349, №4. - P.338-43.
132. Gaudino, M. Inflammation in coronary artery disease: Which biomarker and which treatment? / M. Gaudino, F. Crea // *Eur J PrevCardiol.* – 2019 39
133. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. (revised 2011).
134. Global burden of COPD // S. Wang, W. Gong, Y. Tian [et al.] // *Respirology.* - 2016. - Vol. 21, № 1.- P. 14-23.
135. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. (revised 2014).
136. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators // *Lancet Respir Med.* - 2017. - Vol.5, №9. - P. 691-706.
137. Glutathione S-transferase gene polymorphism as a susceptibility factor for acute myocardial infarction and smoking in the North Indian population / N. Singh, N. Sinha, S. Kumar [et al.] // *Cardiology.* - 2011. - Vol.118. - P.16e21.
138. Guo, Y. Inflammation in atrial fibrillation / Y. Guo, G.Y. Lip, S. Apostolakis // *J. Am. Coll.Cardiol.* - 2012. - Vol.60. - P.2263–2270.

139. Gupta, R.P. Ventilatory function as a predictor of mortality in lifelong non-smokers: evidence from large British cohort studies / R.P. Gupta, D.P. Strachan // *BMJ Open*. - 2017. - Vol.7, №7. - P.e015381.
140. Gurung, A.B. Discovery of novel drug candidates for inhibition of soluble epoxide hydrolase of arachidonic acid cascade pathway implicated in atherosclerosis / A.B. Gurung, B. Mayengbam, A. Bhattacharjee // *ComputBiol Chem*. - 2018. - Vol.74. - P.1-11.
141. Haliloglu, M. Vitamin D level is associated with mortality predictors in ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* / M. Haliloglu, B. Bilgili, O. Haliloglu // *J Infect Dev Ctries*. - 2016. - Vol.10, №6. - P.567-574.
142. Heaney, R.P. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects / R.P. Heaney // *Nutr Rev*. - 2014. - Vol.72. - P.48–54.
143. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: a UK primary care study / L.A. Rodriguez, M.A. Wallander, E. Martin-Merino [et al.] // *RespirMed*. - 2010. - Vol.104. - P.1691–9.
144. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD / N.A. Sievi, C.F. Clarenbach, G. Camen [et al.] // *BMC Pulm. Med*. - 2014. - Vol. 14. - P.55.
145. High-sensitivity C-reactive protein levels and health status outcomes after myocardial infarction / Y. Pokharel, P.P. Sharma, M. Qintar [et al.] // *Atherosclerosis*. - 2017. - Vol.26. - P.16-23.
146. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // *N Engl J Med*. - 2007. - Vol.357, №3. - P266–281.
147. Huiart, L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD/ L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // *Chest*. - 2005. - Vol.128. - P.2640–2646.
148. Hypovitaminosis D and Its Associated Factors in North Algerian Postmenopausal Women: Results of a Cross-Sectional Study / S. Oussedik-Lehtihet, C. Haouichat, N. Hammoumraoui [et al.] // *J Nutr Metab*. - 2017. - P.9032141.
149. Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients; a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial / H. Nasri, S. Behradmanesh, A. Ahmadi [et al.] // *J Nephropathol*. - 2014. - Vol.3. - P.29–33.
150. Impact of vitamin D supplementation on C-reactive protein; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Mazidi, P. Rezaie, H. Vatanparast // *BMC Nutrition*. - 2018. - Vol.4, №1.

151. Incidence and impact outcome of pulmonary embolism in critically ill patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases / M. Bahloul, A. Chaari, A. Tounsi [et al.] // *Clin Respir J.* - 2015. - Vol.9. - P.270–7.
152. Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation / E.E. Akpinar, D. Hoşgün, S. Akpinar [et al.] // *J Bras Pneumol.* - 2014. - Vol.40. - P. 38–45.
153. Incidence of stroke and stroke subtypes in chronic obstructive pulmonary disease / M. Söderholm, M. Inghammar, B. Hedblad [et al.] // *Eur J Epidemiol.* - 2016. - Vol.31. - P.159–168.
154. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / G.C. Donaldson, J.R. Hurst, C.J. Smith [et al.] // *Chest.* - 2010. - Vol.137. - P.1091–1097.
155. Inhaled pharmacotherapy and stroke risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population based study using two-stage approach / H.W. Lin, C.L. Chung, Y.S. Lin [et al.] // *PLoS One.* - 2015. - Vol.10. - P.e0130102.
156. Inhibitors of soluble epoxide hydrolase minimize ischemia-reperfusion induced cardiac damage in normal, hypertensive and diabetic rats / O. Islam, P. Patil, S.K. Goswami [et al.] // *Cardiovasc Ther.* - 2017. - Vol.35, №3.
157. Inspiratory-to-total lung capacity ratiopredicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. Casanova, C. Cote, J.P. de Torres [et al.] // *Am JRespirCrit Care Med.* - 2005. - Vol.171. - P. 591e7.
158. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies / N. Sarwar, A.S. Butterworth, D.F Freitag [et al.] // *Lancet.* - 2012. - Vol.379. - P.1205-13.
159. Iyer, A.S. Depression IsAssociated with Readmission for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A.S. Iyer, S.P. Bhatt, J.J. Garner // *Ann Am Thorac Soc.* - 2016. - Vol.13, №2. - P.197–203.
160. Janssen, H.C. Muscle strength and mobility in vitamin D-insufficient female geriatric patients: a randomized controlled trial on vitamin D and calcium supplementation / H.C. Janssen, M.M. Samson, H.J. Verhaar // *Nutr Metab (Lond). Aging Clin Exp Res.* - 2010. - Vol.22, № 1. - P. 78-84.
161. Jolliffe, D.A. Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in adults with inhaled corticosteroid-treated asthma in London, UK / D.A. Jolliffe, K. Kilpin, B.D. MacLaughlin // *J Steroid Biochem Mol Biol.* - 2018. - Vol.175. - P. 88-96.

162. Junarta, J. An Insight Into The Impact of Vitamin D on Cardiovascular Outcomes in CKD / J. Junarta, V. Jha, D. Banerjee // *Nephrology (Carlton)*. – 2019.
163. KDIGO 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
164. Kennel, K.A. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat / K.A. Kennel, M.T. Drake, D.L. Hurley // *Mayo Clin Proc* - 2010. - Vol.85. - P.752–757.
165. Kidney-lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance / P. Domenech, T. Perez, A. Saldarini [et al.] // *Int Urol Nephrol*. - 2017. - Vol. 49, №7. - P. 1211-1215.
166. Laratta, C.R. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: cardiovascular links / C.R. Laratta, S. van Eeden // *Biomed Res Int*. – 2014. – P. 528789.
167. Libby, P.J. A Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond / P.J. Libby // *J Amer Coll Cardiol*. - 2017. - Vol.70, №18. - P.2278-2289.
168. Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial / R. Scragg, S. Slow, A.W. Stewart [et al.] // *Hypertension* - 2014. - Vol.64 - P.725–730.
169. Longitudinal changes in lung hyperinflation in COPD / J. Park, C.H. Lee, Y.J. Lee [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. - 2017. - Vol.12. - P. 501-508.
170. Low vitamin D at ICU admission is associated with cancer, infections, acute respiratory insufficiency, and liver failure / T.L. Gomes, R.C. Fernandes, L.L. Vieira [et al.] // *Nutrition*. - 2019. - Vol.60. - P.235-240.
171. Lung function and ischemic stroke incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / A. Hozawa, J.L. Billings, E. Shahar [et al.] // *Chest*. 2006. - Vol.130, №6. - P.1642-9.
172. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study / M.W. Knuiman, A.L. James, M.L. Divitini [et al.] // *Ann Epidemiol*. - 1999. - Vol.9. - P.297–306.
173. Mapel, D.W. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the veterans administration medical system, 1991–1999 / D.W. Mapel, D. Dedrick, K. Davis // *COPD*. - 2005. - Vol.2. – P.35–41.
174. Messner, B. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis / B. Messner, D. Bernhard // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2014. - Vol.34, №3. - P. 509-15.

175. Metalloproteinases in COPD and atherosclerosis with emphasis on the effects of smoking / M. Kraen, S. Frantz, U. Nihlén [et al.] // *PLoS One*. - 2019. - Vol.14, №2. - P. e0211987.
176. Modifiable Risk Factors in Young Adults With First Myocardial Infarction / S. Yandrapalli, C. Nabors, A. Goyal [et al.] // *J Am CollCardiol*. - 2019. - Vol.73, №5. - P.573-584.
177. Morbidity and mortality in a population of patients affected by heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an observational study / E.R. Cosentino, M. Landolfo, C. Bentivenga [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* - 2019. - Vol. 19, № 1. - P.20.
178. Morgan, A.D Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? / A.D. Morgan, R. Zakeri, J.K. Quint // *Ther Adv Respir Dis.* - 2018. - Vol.12. - P.1753465817750524.
179. Morisky, DE. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // *Med Care*. - 1986. - Vol. 24. P. 67–74.
180. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K.J. Rothnie, O. Connell, H. Müllerová [et al.] // *Ann Am Thorac Soc*. - 2018. - Vol.15, №8. - P.935-946.
181. Neural respiratory drive in healthy subjects and in COPD / C.J. Jolley, Y.M. Luo, J. Steier et al. // *EurRespir J*. - 2009. - Vol.33. - P.289e97.
182. New clues about vitamin D functions in the nervous system / E. Garcia, N. Wion-Barbot, C.N. Montero-Menei [et al.] // *Trends Endocrinol Metab*. - 2002. - Vol.13, №3. - P.100-5.
183. No association between exacerbation frequency and stroke in patients with COPD / Windsor C., Herrett E., Smeeth L. et al. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* - 2016. - Vol.11. - P.217–225.
184. No association of 25-hydroxyvitamin D with exacerbations in primary care patients with COPD / M.A. Puhan, L. Siebeling, A. Frei [et al.] // *Chest* - 2014. - Vol.145, №1. - P.37-43.
185. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year / R. Jorde, M. Sneve, P. Torjesen [et al.] // *J Intern Med*. - 2010. - Vol.267. - P.462–472.
186. Norman, P.E. Vitamin D and cardiovascular disease / P.E. Norman, J.T. Powell // *Circ Res* - 2014. - Vol.114. - P.379–393.
187. Onishi, K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease / K. Onishi // *J Cardiol*. - 2017. - Vol.70, № 2. - P.128-134.

188. OP-198 evaluate the heart rate recovery index in patients with heavy cigarette smoking / M. Erat, M. Doğan, H. Sunman [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 2015. - Vol.115. - P.S90–S91.
189. Papaioannou, T.G. Total arterial compliance: An underestimated biomarker / T.G. Papaioannou, M. Vavuranakis, D. Tousoulis // *Eur J Prev Cardiol.* - 2018. - Vol.25, №14. - P. 1496-1497.
190. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling / R.G. Barr, D.A. Bluemke, F.S. Ahmed [et al.] // *N Engl J Med.* - 2010. - Vol.362. - P.217e27.
191. Perego, G.B. Why is PAP guided therapy effective? / G.B. Perego // *Int J Cardiol.* - 2018. - Vol.259. - P.137.
192. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction: a meta-analysis / J. Wang, D. Xu, X. Wu [et al.] // *Heart.* - 2011. - Vol.97. - P.1542e6.
193. Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 classification: a cohort study / A. Gedeberg, S.K. Szépligeti, L.H. Wackerhausen [et al.] // *Lancet Respir Med.* - 2018. - Vol.6, №3. - P.204-212.
194. Prevalence and electrophysiological characteristics of typical atrial flutter in patients with atrial fibrillation and chronic obstructive pulmonary disease / T. Hayashi, S. Fukamizu, R. Hojo [et al.] // *Europace.* - 2013. - Vol.15, №12. - P. 1777–1783.
195. Prevalence and localization of pulmonary embolism in unexplained acute exacerbations of COPD: A systematic review and meta-analysis / F.E. Aleva, L.W. Voets, S.O. Simons [et al.] // *Chest.* - 2017. - Vol.151. - P.544–54.
196. Prevalence and predictors of pulmonary embolism in Korean patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / K.J. Choi, S.I. Cha, K.M. Shin [et al.] // *Respiration.* - 2013. - Vol.85.- P.203–9.
197. Prevalence of depression in COPD: A systematic review and meta-analysis of controlled studies / D.L. Matte, M.M. Pizzichini, A.T. Hoepers [et al.] // *Respir Med.* - 2016. - Vol.117. - P.154-61.
198. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care / J.R. Feary, L.C. Rodrigues, C.J. Smith [et al.] // *Thorax.* - 2010. - Vol.65. - P.956–962.
199. Prevalence of undiagnosed airflow obstruction among people with a history of smoking in a primary care setting / S.N. Fu, W.C. Yu, C.K. Wong [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* - 2016. - Vol.11, P. 2391-2399.

200. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis // H.L. Yin, S.Q. Yin, Q.Y. Lin [et al.] // *Medicine* (Baltimore). - 2017. - Vol. 96, №.19. - P. e6836.
201. Pulmonary embolism in chronic hypoxemic patients with and without secondary polycythemia – Analysis of risk factors in prospective clinical study / L. Ristić, M. Rančić, M. Radović [et al.] // *Med Glas* (Zenica). - 2013. - Vol.10. - P.258–65.
202. Pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort study / W.J. Chen, C.C. Lin, C.Y. Lin [et al.] // *COPD*. - 2014. - Vol.11. - P.438–43.
203. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence and risk factors / I. Tillie-Leblond, C.H. Marquette, T. Perez [et al.] // *Ann Intern Med*. - 2006. - Vol.144. - P.390–6.
204. Pulse wave analysis is a reproducible technique for measuring central blood pressure during hemodynamic perturbations induced by exercise / D.J. Holland, J.W. Sacre, S.J. McFarlane [et al.] // *Am J Hypertens*. -2008. - Vol.21. - P.1100–1106.
205. Rabe, K.F. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? / K.F. Rabe, J.R. Hurst, S. Suissa // *Eur Respir Rev*.- 2018. - Vol. 27, № 149. - P. 180057.
206. Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D / P. Marckmann, H. Agerskov, S. Thineshkumar [et al.] // *Nephrol Dial Transplant* - 2012. - Vol.27. - P.3523–3531.
207. Randomized controlled trial of vitamin D supplement on endothelial function in patients with type 2 diabetes / Y.F. Yiu, K.H Yiu. C.W. Siu [et al.] // *Atherosclerosis* - 2013. - Vol.227. - P.140–146.
208. Rasheedy, D. Cardiac autonomic neuropathy: The hidden cardiovascular comorbidity in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease attending primary care settings / D. Rasheedy, H.M. Taha // *GeriatrGerontol Int*. – 2016. – Vol.16, №3. – P. 329-35.
209. Rating sputum cell quality in clinical trials for asthma and COPD treatment / F. Pedersen, U.M. Zissler, H. Watz [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*.- 2019. - Vol.14. - P.195-198.
210. Rating sputum cell quality in clinical trials for asthma and COPD treatment // Pedersen F., Zissler U.M., Watz H. et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. - 2019. - Vol.14. - P.195-198.

211. Reduced forced expiratory volume is associated with increased incidence of atrial fibrillation: the Malmö Preventive Project / L.S. Johnson, T. Juhlin, G. Engström [et al.] // *Europace* - 2014. - Vol.16, №2. - P. 182–188.
212. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias / T. Konecny, J.Y. Park, K.R Somers [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 2014. - Vol. 114, №2. - P.272–277.
213. Relationship between polycythemia and in-hospital mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients with low-risk pulmonary embolism / L. Guo, A.R. Chughtai, H. Jiang [et al.] // *J ThoracDis.* - 2016. - Vol.8. - P.319–31.
214. Relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular disease / Y-C. Ku, M-E. Liu, C-S. Ku [et al.] // *World J Cardiol.* - 2013. - Vol. 5, №9. - P. 337–346.
215. Reliability, validity and factor structure of the GDS-15 in Iranian elderly / S.K. Malakouti, P. Fatollahi, A. Mirabzadeh [et al.] // *Int J Geriatr Psychiatry.* - 2006. - Vol.21. - P.588–593.
216. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension / T. Okura, M. Kurata, J. Irita [et al.] // *J Nephrol.* - 2010. - Vol.23. - P.175–180.
217. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients / M.A. Tedesco, F. Natale, R. Mocerino [et al.] // *J Hum Hypertens.* - 2007. - Vol.21. - P.291–296.
218. Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study / D. Durup, H.L. Jorgensen, J. Christensen [et al.] // *Clin Endocrinol Metab.* - 2015. - Vol.100, №6. - P.2339-46.
219. Ridker, P.M. A test in context. High-sensitive C-reactive protein / P.M. Ridker // *J Amer Coll Cardiol.* - 2016. - Vol.67. - P.712-723.
220. Risk factors for cardiovascular disease in patients with COPD: mild-to-moderate COPD versus severe-to-very severe COPD / L.M. Caram, R. Ferrari, C.R. Naves [et al.] // *J Bras Pneumol.* - 2016. - Vol.42, №3. - P.179-84.
221. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / V. Kim, N. Goel, J. Gangar [et al.] // *Chronic ObstrPulm Dis.* - 2014. - Vol.1, №2. - P.239-249.
222. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis / K.J. Rothnie, R. Yan, L. Smeeth [et al.] // *BMJ Open.* - 2015. - Vol.5, №11. - P.e007824.

223. Risk of non lower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT Trial / D.M. Halpin, M. Decramer, B. Celli [et al.] // *Lung*. - 2011. - Vol.189. - P.261–8.

224. Role of Electrocardiographic Manifestations in Admission Decision in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation / N.O. Dogan, M. Pekdemir, S. Yilmaz [et al.] // *J Coll Physicians Surg Pak*. - 2019. - Vol.29, №2. - P.109-114.

225. Rosendaal, F.R. Predictors and causes / F.R. Rosendaal, P.H. Reitsma // *J Thromb Haemost*. - 2018. - Vol.16, №4. - P.613.

226. Rusinowicz, T. Cardiac Arrhythmias in Patients with Exacerbation of COPD / T. Rusinowicz, M. Zielonka, K. Zycinska. // *Adv Exp Med Biol*. - 2017. - Vol.1022. - P.53-62.

227. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A.J. Cruz-Jentoft, J.P. Baeyens, J.M. Bauer [et al.] // *Age Ageing*. - 2010. - Vol.39, №4. - P.412-23.

228. Schrier, R.W. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenic factor? / R.W. Schrier // *J Am Coll Cardiol*. - 2006. - Vol.47. - P.1–8.

229. Sehgal, I.S. Chronic obstructive pulmonary disease and malnutrition in developing countries / I.S. Sehgal, S. Dhooria, R. Agarwal // *Curr Opin Pulm Med*. - 2017 - Vol.23, №2. - P.139-148.

230. Seiler, S. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease / S. Seiler, G.H. Heine, D. Fliser // *Kidney Int Suppl* - 2009. - Vol.114. - P.S34-42.

231. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients / A. Malinowski, M. Masoero, M. Bellocchia [et al.] // *Respir Res* - 2014. - Vol.15. - P.131.

232. Short-term cardiovascular and autonomic effects of inhaled salbutamol / H. Edgell, L.E. Moore, C. Chung [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol*. - 2016. - Vol.231. - P.14-20.

233. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? / O.T. Rutschmann, J. Cornuz, P.A. Poletti [et al.] // *Thorax*. - 2007. - Vol.62. - P.121–5.

234. Skaaby, T. Vitamin D, Cardiovascular Disease and Risk Factors / T. Skaaby, B.H. Thuesen, A. Linneberg // *Adv Exp Med Biol*. - 2017, Vol. 996. - P. 221-230.

235. Sluyter, J.D. Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D Supplementation on Central Blood Pressure Parameters: A Randomized

Controlled Trial Substudy / J.D. Sluyter, C.A. Camargo, A.W. Stewart // *Am Heart Assoc.* - 2017. - Vol.6, №10. - P. e006802.

236. Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males / E.N. Kassi, S. Stavropoulos, P. Kokkorus [et al.] // *Hormones (Athens)* - 2015. - Vol.14, №2. - P.245-50.

237. Sode, B.F. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals / B.F. Sode, M. Dahl, B.G. Nordestgaard // *EurHeart J.* - 2011. - Vol.32. - P.2365–75.

238. STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial / C. Held, H.D. White, R.A.H. Stewart [et al.] // *J Am Heart Assoc.* - 2017. - Vol.6, №10. - P. pii: e005077.

239. Steroid insensitive fixed airflow obstruction is not related to airway inflammation in older non-smokers with asthma / K.O. Tonga, G.G. King, C.S. Farah [et al.] // *Respir Res.* - 2018. - Vol.19, № 1. - P.176.

240. Sun, H. Serum vitamin D deficiency and vitamin D receptor gene polymorphism are associated with increased risk of cardiovascular disease in a Chinese rural population / H. Sun, S.R. Long, X. Li // *Nutr Res.* - 2019. - Vol. 61. - P. 13-21.

241. SURF-COPD: the recording of cardiovascular risk in patients with chronic lung disease // A. Dudina, S. Lane, M. Butler [et al.] // *QJM.* - 2018. - Vol. 111, № 5. - P. 303-306.

242. The association between exacerbation frequency and stroke risk, in patients with COPD: a matched case–control study / C.L. Windsor, E. Herrett, L. Smeeth [et al.] // *Thorax.* - 2014. - Vol.69. - P.A214.

243. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis / M. Zhu, T. Wang, C. Wang [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016. - Vol.11. - P. 2597–2607.

244. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: Insights from the National Inpatient Sample / R. Desai, U. Patel, S. Singh [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2019. - Vol.281. - P.49-55.

245. The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial / M.D. Witham, F.J. Dove, M. Dryburgh [et al.] // *Diabetologia* - 2010. - Vol.53. - P.2112–2119.

246. The effect of high-dose vitamin D supplementation on insulin resistance and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes / O.H. Ryu, W. Chung, S. Lee [et al.] // *Korean J Intern Med* - 2014. - Vol.29. - P.620–629.
247. The effect of short term vitamin D supplementation on the inflammatory and oxidative mediators of arterial stiffness / D.M. Martins, Y.X. Meng, N. Tareen [et al.] // *Health (Irvine Calif)* - 2014. - Vol.6. - P.1503–1511.
248. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial / C.J. McMullan, L. Borgi, G.C. Curhan [et al.] // *J Hypertens* - 2017. - Vol.35, №4. - P.822–829.
249. The effect of vitamin D replacement on markers of vascular health in stroke patients - a randomised controlled trial / M.D. Witham, F.J. Dove, J.A. Sugden [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* - 2012. - Vol.22. - P.864–870.
250. The effect of vitamin D supplementation on arterial stiffness in an elderly community-based population / C. McGreevy, M. Barry, C. Davenport [et al.] // *J Am Soc Hypertens.* - 2015. - Vol.9. - P.176–183.
251. The effect of vitamin D supplementation on blood pressure in patients with elevated blood pressure and vitamin D deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / H. Mozaffari-Khosravi, S. Loloee, M.R. Mirjalili [et al.] // *Blood Press Monit.* - 2015. - Vol.20. - P.83–91.
252. The Effects of Vitamin D on Skeletal Muscle Strength, Muscle Mass, and Muscle Power: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / C. Beaudart, F. Buckinx, V. Rabenda [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* - 2014. - Vol. 99. - P.4336–4345.
253. The effects of vitamin D repletion on endothelial function and inflammation in patients with coronary artery disease / S.I. Sokol, V. Srinivas, J.P. Crandall [et al.] // *Vasc Med.* - 2012. - Vol.17. - P.394–404.
254. The H4CD4 haplotype as a risk factor for atherosclerosis in males / I. Zivotic, T. Djuric, A. Stankovic [et al.] // *Gene.* - 2018. - Vol.641. - P.35–40.
255. The importance of dose, frequency and duration of vitamin D supplementation for plasma 25-hydroxyvitamin D / Y.S. Chao, L. Brunel, P. Faris [et al.] // *Nutrients.* – 2013. – Vol.5. – P.4067–4078.
256. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008 / K. Schnell, C.O. Weiss, T. Lee [et al.] // *BMC Pulm Med.* - 2012. - Vol.12:26.
257. The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / M. Shapira-Rootman, M. Beckerman, U. Soimu [et al.] // *Emerg Radiol.* - 2015. - Vol.22. - P.257–60.

258. The serum matrix metalloproteinase-9 level is an independent predictor of recurrence after ablation of persistent atrial fibrillation / G. Wu, S. Wang, M. Cheng [et al.] // *Clinics (Sao Paulo)*. - 2016. - Vol.71. - №5. - P.251-6.
259. Thomas, A.J. Electrocardiographic detection of emphysema / A.J. Thomas, S. Apiyasawat, D.H. Spodick // *Am. J. Cardiol.* - 2011. - Vol.107, №7. - P. 1090–1092.
260. TNF- α is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients / T.M. Eagan, E.C. Gabazza, C. D'Alessandro-Gabazza [et al.] // *Respir Res.* - 2012. - Vol.13:48.
261. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adult saged ≥ 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020/ L.B. Murphy, E.S. Ford, O. Khavjou [et al.] // *Chest.* - 2015. - Vol.147, №1. - P.31–45.
262. Treating endothelial dysfunction with vitamin D in chronic kidney disease: a meta-analysis / Lundwall K., Jacobson S.H., Jörneskog G. [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2018. Vol. 19. - P.
263. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD / H. Gunen, G. Gulbas, E. In [et al.] // *EurRespir J.* - 2010. - Vol.35. - P.1243–8.
264. Vitamin D and cardiovascular disease prevention / S. Pilz, N. Verheyen, M.R. Gröbler [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* - 2016. - Vol.13, №7. - P. 404-17.
265. Vitamin D and inflammatory markers: cross-sectional analyses using data from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) / C. de Oliveira, J.P. Biddulph, V. Hirani [et al.] // *J Nutr Sci* - 2017. - Vol.6. - P.e1.
266. Vitamin D and walking speed in older adults: Systematic review and meta-analysis / C. Annweiler, S. Henni, S. Walrand [et al.] // *Maturitas.* – 2017. - Vol.106. - P.8-25.
267. Vitamin D Attenuates Left Atrial Volume Changes in African American Males with Obesity and Prediabetes. / S.J. Chacko, S. Pauwaa, E. Barenholts [et al.] // *Echocardiography.* - 2016. - Vol.33, №5. - P.681-5.
268. Vitamin D deficiency in patients with diastolic dysfunction or heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail / K. Nolte, C. Herrmann-Lingen, L. Platschek [et al.] // *ESH Heart Fail.* – 2019. – Vol.6, №2. – P. 262-270.
269. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the Vitamin D-binding gene / W. Janssens, R. Bouillon, B. Claes [et al.] // *Thorax* - 2010. - Vol.65. - P.215–220.

270. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age / H.A. Bischoff-Ferrari, M. Borchers, F. Gudat [et al.] // *J Bone Miner Res.* - 2004. - Vol.19. - №2. - P.265-9.
271. Vitamin D status is associated with muscle strength and quality of life in patients with COPD: a seasonal prospective observation study / E.L. Carson, L.K. Pourshahidi, S.M. Madigan [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* - 2018. - Vol. 13. - P. 2613-2622.
272. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease / J.E. Manson, N.R. Cook, I.M. Lee [et al.] // *N Engl J Med.* - 2019. - Vol.1. - P.33–34.
273. Vitamin D supplementation of 4000 IU daily and cardiac function in patients with advanced heartfailure: The EVITA trial / A. Zittermann, J.B. Ernst, S. Prokop [et al.] // *Int J Cardiol* - 2019. - P. pii: S0167-5273(18)35579-7.
274. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials / U. Gowda, M.P. Mutowo, B.J. Smith [et al.] // *Nutrition* - 2015. - Vol.31, №3. - P.421-9.
275. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial / P. Arora, Y. Song, J. Dusek [et al.] // *Circulation.* - 2015. - Vol.131. - P.254–262.
276. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials / D.A. Jolliffe, L. Greenberg, R.L. Hooper [et al.] // *Thorax.* - 2019. - Vol.74, №4. - P.337-345.
277. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial / A.R. Martineau, W.Y. James, R.L. Hooper [et al.] // *Lancet Respir Med.* - 2015. - Vol.3, №2. - P.120-130.
278. Wallis, D.E. Letter by Wallis and Penckofer regarding article, “Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events” / D.E. Wallis, S. Penckofer // *Circulation* - 2007. - Vol.116. - P.e86.
279. Yalamanchili, V. Treatment with hormone therapy and calcitriol did not affect depression in older postmenopausal women: no interaction with estrogen and vitamin D receptor genotype polymorphisms / V. Yalamanchili, J.C. Gallagher // *Menopause* - 2012. - Vol.19, №6. - P.697-703.
280. Zittermann, A. Letter by Zitterman et al regarding article, “Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events.” / A. Zittermann, S.S. Schleithoff, R. Koerfer // *Circulation* - 2007. - Vol.116. - P.e85.

281. 25-Hydroxyvitamin D and pre-clinical alterations in inflammatory and hemostatic markers: a cross sectional analysis in the 1958 British Birth Cohort / E. Hyppönen, D. Berry, M. Cortina-Borja [et al.] // PLoS One. - 2010. - Vol.5, №5. - P.e10801.