DOI: 10.18087/cardio.2539

Болотова Е. В.[1], Являнская В. В.[1], Дудникова А. В.[2]
[1] – ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4,
[2] – ГБУЗ «ККБ № 2» МЗ Краснодарского края, 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6, корп. 2

Предикторы развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек

Ключевые слова: ХОБЛ, витамин Д, кардиоренальный синдром, хроническая болезнь почек

Ссылка для цитирования: Болотова Е. В., Являнская В. В., Дудникова А. В.
Предикторы развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек. Кардиология. 2019;59(3S):52–60

Резюме

Цель. Изучение структуры больших кардиоваскулярных событий (БКВС) и выявление независимых предикторов их развития у больных пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) тяжелого и крайне тяжелого течения в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек (ХБП). *Материалы и методы.* В исследование включено 172 пациента пожилого возраста с ХОБЛ 3–4-й степени тяжести в сочетании с ХБП 1–2-й стадии. На первом этапе у всех пациентов выявляли факторы риска БКВС и определяли уровень витамина Д (25 (OH) Д). Через 12 месяцев собирали анамнез БКВС и разделили пациентов на 2 группы: имевшие БКВС в течение периода наблюдения и больные без них. Факторы риска развития БКВС, достоверно различающиеся между двумя группами по результатам однофакторного анализа, последовательно включали в логистическую регрессию для определения независимых предикторов БКВС. Для выявленных переменных проводили ROC-анализ с целью выявления прогностической точки отсечения. *Результаты.* У 8,7% (15) пациентов было зарегистрировано 21 БКВС. Нарушение ритма сердца, не купированное на догоспитальном этапе – у 38,1%, острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака – у 23,8%, острый коронарный синдром – у 23,8%, тромбоэмболия ветвей легочной артерии – у 14,3%. Два БКВС, а именно сочетание нарушения ритма сердца, не купированного на догоспитальном этапе, и тромбоэмболии ветвей легочной артерии были зарегистрированы у 3 (20%) пациентов. По результатам проведенного ROC-анализа, установлено, что наибольшим прогностическим значением в риске развитии БКВС в течение 12 месяцев у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП обладает частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 месяцев ≥3 (95% ДИ: 0,823–0,925; p=0,001). Сумма баллов по шкале PROCAM <50 (95% ДИ: 0,882–0,964; p=0,001), величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥80 мл/мин/1,73 м^2 (95% ДИ: 0,750–0,870; p=0,001), уровень витамина Д≥33 нг/мл (95% ДИ 0,730–0,855; p=0,001) снижают риск развития БКВС. *Заключение.* У пожилых пациентов с ХОБЛ 3–4-й степени тяжести в сочетании с ХБП 1–2-й стадии развитие БКВС в течение 12 месяцев определяла частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 месяцев ≥3; сумма баллов по шкале PROCAM <50 и величина СКФ ≥80 мл/мин/1,73 м^2, уровень витамина Д ≥33 нг/мл снижают риск развития БКВС у пациентов данной категории.

Bolotova E. V.[1], Yavlyanskaya V. V.[1], Dudnikova A. V.[2]
[1] – Kuban State Medical University, Sedina st. 4, Krasnodar, Russia 350063,
[2] – State Budgetary Institution of Health Care, Territorial Clinical Hospital #2, Krasnykh Partizan 6, k. 2, Krasnodar, Russia 350012

Predictors for development of major cardiovascular events in elderly patients with severe and extremely severe chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of chronic kidney disease

Keywords: COPD, vitamin D, cardiorenal syndrome, chronic kidney disease

For citation: Bolotova E. V., Yavlyanskaya V. V., Dudnikova A. V.
Predictors for development of major cardiovascular events in elderly patients with severe and extremely severe chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of chronic kidney disease Kardiologiia. 2019;59(3S):52–60

Summary

Aim. To study the structure of major cardiovascular events (MCVE) and to identify their independent predictors in elderly patients with severe and extremely severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with early stages of chronic kidney disease (CKD). *Materials and methods.* The study included 172 elderly patients with stage 3–4 COPD associated with stage 1–2 CKD. Initially, risk factors for MCVE were identified and levels of vitamin D (25 (OH) D) were measured for all patients. In 12 months,

MCVE anamnesis was collected, and patients were divided into two groups with and without MCVE during the observation period. The risk factors for MCVE, which were significantly different between the two groups according to results of a one-way analysis, were successively included into a logistic regression for identifying independent predictors of MCVE. A ROC analysis was performed for the identified variables to identify a predictive cut-off point. *Results.* 21 MCVEs were observed in 8.7% (15) patients. Heart rhythm disorders (HRD) not reversed at the prehospital stage were observed in 38.1% patients; acute cerebrovascular disease and transient ischemic attack – in 23.8%, acute coronary syndrome – in 23.8%, and pulmonary thromboembolism (PTE) – in 14.3%. Two MCVEs, namely, a combination of HRD not reversed at the prehospital stage and PTE, were observed in 3 (20%) patients. The ROC analysis showed that the incidence of COPD exacerbation for the previous 12 months >3 had the highest predictive value for the 12-month risk of MCVE in patients with COPD associated with early CKD (95% CI, 0.823–0.925, p=0.001). A total PROCAM score <50 (95% CI, 0.882–0.964, p=0.001); GFR ≥80 ml/min/1.73 m^2 (95% CI, 0.750–0.870, p=0.001); and a level of vitamin D ≥33 ng/ml (95% CI, 0.730–0.855, p=0.001) reduced the risk for MCVE. *Conclusions*. In elderly patients with grade 3–4 COPD associated with stage 1–2 CKD, the development of MCVE within 12 months was determined by the incidence of COPD exacerbations for the previous 12 months >3 while a total PROCAM score <50, GFR >80 ml/min/1.73 m^3, and levels of vitamin D >33 ng/ml reduced the risk of MCVE in these patients.

Information about the corresponding author:

Yavlyanskaya V. V., e-mail: rahill_de_novo@mail.ru

Введение

В настоящее время все чаще обсуждается роль экстрапульмональных проявлений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), таких как системное воспаление, дисфункция скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистые нарушения, снижение массы тела, остеопороз, анемия, что позволяет рассматривать ее как системное заболевание [1]. Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной смертности больных ХОБЛ являются не дыхательная недостаточность, как принято считать, а ССЗ – СН и ИБС [1]. Согласно данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ в 2–3 раза повышен риск сердечно-сосудистой смерти и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [2]. Взаимосвязь ХОБЛ и ССЗ реализуется через разнообразные патофизиологические механизмы, описанные в современной литературе и опосредованные влиянием таких факторов, как курение, гиподинамия, гиперхолестеринемия, прием β_2-агонистов [3]. Несмотря на высокий интерес к больным ХОБЛ среди исследователей, имеются весьма противоречивые данные о предикторах развития больших кардиоваскулярных событий (БКВС) у данной группы пациентов. Известно, что независимый вклад в развитие ССЗ вносит хроническая болезнь почек (ХБП) 3-й и более стадий. По данным T. Yoshizawaи с соавт., частота встречаемости ХБП среди больных ХОБЛ, определенная как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2, рассчитанная по уровню сывороточного креатинина, либо цистатина С в зависимости от метода оценки, составила 31–53% [4]. Поэтому целью нашего исследования стало изучение структуры БКВС и выявление независимых предикторов их развития у пожилых больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения в сочетании с ХБП 1–2-й стадии.

Материалы и методы

На первом этапе обследовано 212 пациентов с ХОБЛ 2–4-й степени тяжести пожилого возраста (по классификации ВОЗ), 40 пациентов были исключены ввиду отсутствия ХБП 1–2-й стадии. Таким образом, в исследование было включено 172 пациента с ХОБЛ 3–4-й степени тяжести (86,6% мужчин, средний возраст 74,2±4,1 года, средний стаж болезни 24,1±3,4 года; 13,4% женщин, средний возраст 69,2±6,3 лет, средний стаж болезни 21,8±6,3 лет, сопоставимых по указанным параметрам), получавших лечение в пульмонологических отделениях стационара и поликлиники СКАЛ ГБУЗ «ККБ№2» г. Краснодара. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD 2014 (GlobalStrategyfortheDiagnosis,Managementand Preventionof COPD 2014) [1]. ХОБЛ 3-й степени тяжести диагностирована у 158 (92,4%) пациентов, крайне тяжелая ХОБЛ – у 14 (7,6%) пациентов. Критерием включения была ХБП 1–2 стадии, которую диагностировали в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями [5, 6]. СКФ >90 мл/мин/1,73 м^2 выявлена у 26,7% (46) пациентов, СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м^2 – у 73,3% (126) пациентов. В качестве маркеров повреждения почек у 61,1% (105) пациентов зафиксировали диагностически значимые уровни альбуминурии (АУ), соответствующие стадиям А2 (65,1% (112) пациентов), А3 (34,9% (60) пациентов) по классификации KDIGO 2013 (Kidney Disease Improving Global Outcomes 2013); у 38,9% (67) пациентов, не имевших достаточного уровня АУ, выявлены: изменения в осадке мочи (35,5% (61) пациентов – цилиндрурия, микрогематурия), по результатам УЗИ почек у 1,2% (2) пациентов выявлена аномалия развития мочевыводящей системы, у 2,2% (4) пациентов – множественные кисты почек). Диагноз ХБП был выставлен на основании данных предыдущих обследований при анализе предоставленной медицинской документации, включающей в себя значения креатинина для расчета СКФ и показатели АУ, временной интервал в проводимых исследованиях превышал 3 месяца, что является существенным критерием для установления диагноза ХБП [5, 6].

На первом этапе исследования у всех пациентов, помимо общеклинических исследований, определяли уровни витамина Д, общего ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, С-реактивного белка (СРБ), рассчитывали соотношение альбумин/кре-

атинин (Ал/Кр) в разовой утренней порции мочи, СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Desease Epidemiology Collaboration), ИМТ по формуле Кетле (кг/м^2). Определяли соотношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), нормальными показателями для мужчин считали значения менее 1, для женщин – менее 0,85. Рассчитывали индекс GNRI (Geriatricnutritionalriskindex): высоким риском развития нарушения нутритивного статуса считали сумму баллов менее 82, умеренным – от 82 до 92 баллов, низким – от 92 до 98 баллов включительно; отсутствие риска развития нутритивных нарушений констатировали при сумме баллов более 98 [7]. Определяли объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ$_1$). Кроме того, учитывали частоту обострений за предшествующие 12 месяцев, анамнез СД, АГ, статус курения, рассчитывали индекс курящего человека (ИКЧ) по формуле: число сигарет, выкуриваемых в день × стаж курения (в годах)/20, суммарный балл по шкале PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) посредством компьютерной программы CERCA (CoronaryEventsRiskCalculator) [8, 9]. Наличие ССЗ оценивали на основании опроса и анализа медицинской документации. ИБС зафиксирована у 142 (82,5%) пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у 17 (9,9%) пациентов, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у 15 (8,7%) пациентов. Давность перенесенных острых сердечно-сосудистых событий (ОНМК, ТЭЛА) составляла 12 месяцев и более. На момент включения в исследование все пациенты имели медикаментозно компенсированную сердечно-сосудистую патологию (ИБС, АГ, ХСН) на фоне комбинированной терапии: иАПФ (эналаприл в суточной дозе 12,8±6,7 мг), тиазидным диуретиком (гидрохлоротиазид в среднесуточной дозе 12,5 мг), блокатором кальциевых каналов (верапамил в суточной дозе 53,3±19,7 мг). Все больные принимали антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты в кишечно-растворимой оболочке. Критериями исключения являлись острые инфекционные заболевания, активный гепатит и декомпенсированный цирроз печени; острый ИМ на момент включения, аутоиммунные заболевания почек, онкологические заболевания, любые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, отказ от участия в исследовании, госпитализации по поводу острой хирургической и инфекционной патологии, летальный исход по причине, не входящей в рамки БКВС (пациентов, подпадающих под данную категорию, в исследовании выявлено не было).

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Нормальные значения ИМТ имели 18% (31) больных ХОБЛ, избыточную массу тела – 67,4% (116) пациентов, ожирение 1-й степени диагностировано у 12,2% (21) пациентов, ожирение 2-й степени – у 5,4% (15), ожирение 3-й степени – у 2,3% (4). 26,1% (6) женщин и 30,2% (45) мужчин имели значения ОТ/ОБ в пределах нормальных значений. Высокий риск развития нутритивных нарушений по результатам расчета индекса GNRI зафиксирован у 16,8% (29) пациентов, умеренный риск у 34,3% (59) пациентов, низкий риск у 48,8% (84) пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ.

У 41,2% (71) больных ХОБЛ выявлена гиперхолестеринемия. Показатели ЛПНП выше 2,59 ммоль/л зарегистрированы у трети пациентов (75%). Нормальные значения ЛПВП зарегистрированы менее чем у трети пациентов – 18,1% (31).

По результатам расчета Ал/Кр соотношения у 61,1% (105) пациентов зафиксированы диагностически значимые уровни АУ, соответствующие стадиям А2, А3 (более 3 мг/ммоль) ХБП [5, 6].

Выраженный дефицит витамина Д обнаружен у 0,6% (1) пациентов, дефицит витамина Д имел место у 8,1% (14) пациентов, недостаточность витамина Д отмечена у 38,9% (67) пациентов, адекватные уровни витамина Д имели место у 52,4% (91) пациентов. Значения СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м^2 имели 6,4% (11) пациентов, СКФ 89–60 мл/мин/1,73 м^2–93,6% (162) пациентов.

При расчете баллов по шкале PROCAM выявлено, что у 1,2% (2) обследованных имелась максимальная (40%) вероятность риска развития осложнений ИБС в течение последующих 8 лет, 20–40% вероятность риска выявлена у 26,7% (46) пациентов, 10–20% риск – у 68,6% (118), 5–10% риск – у 3,5% (6).

На втором этапе исследования через 12 месяцев у всех пациентов во время планового визита по результатам анализа предоставленной медицинской документации выявляли БКВС: нарушения ритма сердца (НРС), не купированные на догоспитальном этапе; ОНМК и транзиторная ишемическая атака; ОКС, ТЭЛА [10–14]. Пациенты были разделены на 2 группы: имевшие и не имевшие БКВС в течение предшествующих 12 месяцев. 158 (91,8%) пациентов на момент включения в исследование и на его протяжении в течение года принимали препараты неактивного витамина Д в средней суточной дозе 1733,3 МЕ (1500–2000 МЕ), терапия назначалась на амбулаторном этапе врачом-терапевтом. 127 (73,8%) пациентов получали гиполипидемическую терапию статинами (аторвастатин в суточной дозе 16,5±4,9 мг, розувастатин 7,2±2,5 мг), терапия ХОБЛ осуществлялась длительно действующим антихолинергическим препаратом (тиотропия бромид, 10 мкг) в комбинации с β_2-адреноагонистом длительного действия и ингаляционным кортикостероидом (формотерол+будесонид 160 мкг/4,5 мкг).

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы «Excel 2013», пакета прикладных программ «MedCalcforWindows» (версия 17,4). Оценка характера распределения производилась

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(3S)

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ и ранними стадиями ХБП (n=172)

Показатель	Значение (Me [25p-75p])
Клинические данные	
Обострения ХОБЛ, количество/год	3 (3-4)
ИКЧ, пачка/лет	58 (15-105)
ИМТ, кг/м^2	26 (25–27,5)
ОТ/ОБ	0,87 (0,85–1,01)
Индекс GNRI	90 (86-94)
Лабораторные данные	
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	83 (76-86)
ЛПВП, ммоль/л	1,26 (0,74–1,68)
ЛПНП, ммоль/л	6,72 (5,39–7,34)
ТГ, ммоль/л	2,8 (1,3–3,4)
Общий ХС, ммоль/л	4,6 (3,9–7,2)
СРБ, мг/л	5,6 (2,8–13,4)
Витамин Д, нг/мл	35 (26-38)
Ал/Кр, мг/ммоль	24 (0,5-32)
А2 стадия	15 (10-25)
А3 стадия	32 (30-35)
Инструментальные данные	
ОФВ$_1$, %	46 (38-48)
Баллы по шкале PROCAM	54 (52-58)

с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде M±SD (среднее значение ± стандартное отклонение) при параметрическом распределении, и медианы и интерквартильных интервалов (Me (p25-p75)) при непараметрическом распределении, для качественных признаков в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок. Факторы риска развития БКВС, достоверно различающиеся между двумя группами по результатам однофакторного анализа ($p<0,05$) с использованием критерия Манна-Уитни для непараметрического распределения, t-критерия Стьюдента для параметрического распределения, критерия χ^2 Пирсона для качественных показателей, далее последовательно включали в логистическую регрессию для определения независимых предикторов БКВС. Для выявленных переменных проводили ROC-анализ с целью выявления прогностической точки отсечения.

До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России (15 декабря 2015 года, протокол №39).

Результаты

Через 12 месяцев пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия БКВС за исследуемый период. Группу пациентов, перенесших БВКС, составили 15 человек, среди которых было зафиксировано 21 БКВС. НРС, не купированное на догоспитальном этапе – у 38,1%, ОНМК и транзиторная ишемическая атака – у 23,8%, ОКС – у 23,8%, ТЭЛА – у 14,3%. Два БКВС, а именно сочетание НРС, не купированного на догоспитальном этапе, и ТЭЛА, было зарегистрировано у 3 (20%) пациентов. Результаты сравнительного анализа выявили достоверные различия между группами пациентов с БКВС и без них по ряду показателей (табл. 2).

Учитывая полученные межгрупповые различия, а также многофакторность шкалы PROCAM, в логистическую регрессию были включены следующие факторы: ОФВ$_1$, частота обострений ХОБЛ в год, ИМТ, соотношение ОТ/ОБ, значение индекса GNRI, ИКЧ, СКФ, уровень витамина Д, А/Кр, суммарный балл по шкале PROCAM. Метод логистической регрессии показал, что наиболее значимым независимым предиктором развития БКВС у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП является частота обострений за предшествующие 12 месяцев, меньший вклад вносит сумма баллов по шкале PROCAM и величина СКФ и еще меньший достоверный вклад вносит уровень витамина Д (табл. 3).

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации определен как R2=0,84, критерий площадь под кривой для модели=0,93.

Проведенный ROC-анализ переменных выявил точки отсечения для ФР БКВС, чувствительность и специфичность (табл. 4). По результатам проведенного ROC-анализа, установлено, что наибольшим прогностическим значением в риске БКВС за период наблюдения 12 мес. у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП обладают: частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 месяцев ≥3; сумма баллов по шкале PROCAM <50, величина СКФ ≥80 мл/мин/1,73 м^2 и уровень витамина Д ≥33 нг/мл, которые снижают риск БКВС.

Обсуждение

Согласно полученным нами результатам наибольший вклад в развитие БКВС у пожилых пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ в сочетании с ХБП 1–2-й стадий вносит частота обострений ХОБЛ, что соотносится с данными литературы. Так, G.C. Donaldson с соавт. продемонстрировали увеличение риска развития ИМ в 5-дневный срок после обострения ХОБЛ (ОР 2,27; 95% ДИ: 1,1–4,7; p=0,03) и постепенное снижение риска после острого события [15]. D.M. Halpin с соавт., в свою очередь, выявили повышение риска развития ИМ у пациентов с ХОБЛ в течение 30 дней после обострения (ОР=13,04; 95% ДИ: 1,71–99,7) [16]. Подобные закономерности можно объяснить не только с позиции общности ФР, в первую очередь курения, но и в силу патофизиологических механизмов: ввиду бронхоконстрикции увеличивается постнагрузка на правые отделы сердца, что может привести к клинически значимой ишемии

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с большими кардиоваскулярными событиями и без них (n=172)

Показатели	Группа БКВС, n=15	Группа без БКВС, n=157	Значение p*
Клинические данные			
Возраст, лет	74,9±1,9	62,3±3,1	**0,03**
Обострения ХОБЛ, раз/год	6 (4–7,7)	3 (3-4)	**0,0001**
ИКЧ, пачка/лет	35 (17,6-55)	15 (15-30)	**0,0001**
ИМТ, кг/м^2	23,2 (19,1–25,7)	26,2 (26,1–27,5)	**0,0001**
ОТ/ОБ	1,06 (1,02–1,57)	0,85 (0,85–0,87)	**0,0001**
Индекс GNRI	92 (88-92)	72 (67,3–81,9)	**0,0001**
СД, n (%)	6 (40)	79 (50,3)	0,4
АГ, n (%)	14 (93,3)	110 (70,1)	0,6
Лабораторные данные			
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	76 (69–78,7)	82 (82,2–84,8)	**0,0001**
ЛПВП, ммоль/л	0,9 (0,3–1,2)	1,4 (1,3–1,8)	**0,019**
ЛПНП, ммоль/л	7,1 (5,6–7,4)	6,2 (4,8–7,3)	0,21
ТГ, ммоль/л	2,6 (2,4–2,8)	2,4 (2,2–2,5)	0,196
СРБ, мг/л	5,1 (3,4–9,1)	4,9 (2,8–8,3)	0,541
Витамин Д, нг/мл	24,3 (19,3–28,7)	35,1 (34,2–36,3)	**0,0001**
Ал/Кр, мг/ммоль	3,6 (0,6–7,1)	2,8 (2,4–6,9)	**0,04**
Общий ХС, ммоль/л	4,9 (4,1–7,9)	5,9 (4,6-8)	**0,006**
Инструментальные данные			
ОФВ$_1$, %	36 (31,2-38)	45,5 (42,2-48)	**0,001**
Баллы по шкале PROCAM	54 (52-54)	47 (44-49)	**0,001**

* – выделены статистически значимые различия (p<0,05).

Таблица 3. Прогностическое значение ФР больших кардиоваскулярных событий в логистическом регрессионном анализе

Факторы риска БКВС	β	ОШ (95% ДИ)	Значение p*
Частота обострений ХОБЛ, раз/год	1,77	5,85 (1,57–21,83)	**0,009**
Баллы по шкале PROCAM	0,61	0,78 (0,61–0,99)	**0,001**
Величина СКФ, мл/мин/1,73 м^2	–0,25	0,77 (0,61–0,79)	**0,004**
Уровень витамина Д, нг/мл	–0,24	0,54 (0,37–0,79)	**0,004**

* – выделены статистически значимые различия (p<0,05). ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Точки отсечения, чувствительность и специфичность предикторов больших кардиоваскулярных событий

Факторы риска БКВС	Витамин Д, нг/мл	Частота обострений/год	СКФ, мл/мин/1,73 м^2	Шкала PROCAM
Точка отсечения	≥33	≥3	≥80	<50
Чувствительность, %	93,3	93,3	96	86,7
Специфичность, %	60,1	72,2	71,5	99,4
Площадь под кривой	0,798	0,881	0,816	0,993
95% ДИ	0,73–0,855	0,823–0,925	0,750–0,870	0,882–0,964
Значение p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

правых отделов сердца. В недавно проведенном исследовании M.L. Portegies с соавт. указывается на значимое, более чем шестикратное, повышение риска развития инсульта после тяжелого обострения ХОБЛ (ОР=6,66; 95% ДИ: 2,42–18,20) относительно стабильного течения заболевания, что объясняется выраженностью системного воспаления, приводящего к дестабилизации атеросклеротической бляшки и протромботическим изменениям реологических свойств крови [12]. Вместе с тем есть и другая точка зрения, обозначенная в исследовании C. Windsor с соавт., в котором не было найдено зависимости риска развития инсульта от частоты обострений ХОБЛ [17]. В этой работе авторы приводят данные, на основании которых говорят о более низкой (15%) вероятности развития инсульта у пациентов с тремя и более обострениями ХОБЛ в год относительно пациентов, не имевших обострений в течение последних 12 мес. Кроме того, риск развития инсульта уменьшался на 5% с каждым следующим обострением ХОБЛ. В качестве объяснения подобной зависимости приведены такие факты, как гипердиагностика обострений ХОБЛ, основанная лишь

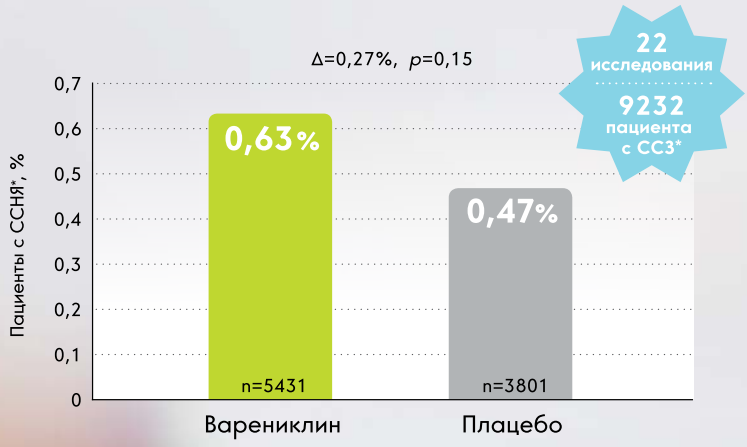
ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(3S)

ЧАМПИКС®
вареникли́н

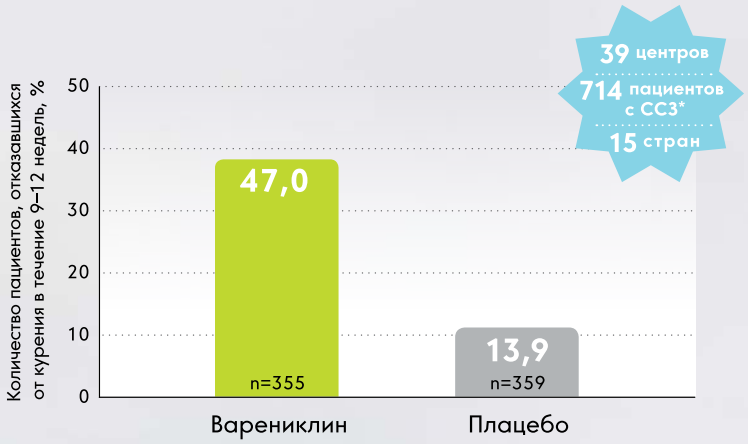
ИННОВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

- Единственный препарат для лечения никотиновой зависимости не имеющий ограничений в применении у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями[1]
- Оказывает двойной эффект: уменьшает тягу к курению и смягчает «симптомы отмены»[1]
- Имеет высокие показатели эффективности и безопасности, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией[2–4]

БЕЗОПАСНОСТЬ ЧАМПИКСА СОПОСТАВИМА С ПЛАЦЕБО У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ[4]



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧАМПИКСА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ[3]



- В исследовании принимали участие курящие пациенты с высокой степенью тяжести никотиновой зависимости **с диагностически подтвержденной сердечно-сосудистой патологией**; диагноз поставлен не менее чем за 2 месяца до начала исследования.
- **Перенесенные ранее заболевания:** инфаркт миокарда в анамнезе, состояние после стентирования, стабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, инсульт в анамнезе, ишемическая атака в анамнезе, артериальная гипертония, сахарный диабет 2-го типа.
- Пациентов наблюдали в течение года. **Переносимость Чампикс® была хорошей.** Препарат не оказывал воздействия на артериальное давление или частоту сердечных сокращений.

Торговое название: Чампикс®. **Международное непатентованное название:** вареникли́н. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Препарат Чампикс® предназначен для применения в качестве средства для отказа от курения у взрослых лиц с возраста 18 лет и далее без ограничения по возрасту. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата, возраст до 18 лет, беременность и период лактации, терминальная стадия почечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляются дополнительная консультативная помощь и поддержка. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг два раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме: 1–3 день – 0,5 мг один раз в сутки, 4–7 дни – 0,5 мг два раза в сутки, с 8-го дня – 1 мг два раза в сутки. **Побочные эффекты:** у пациентов, получавших Чампикс® в рекомендуемой дозе 1 мг два раза в сутки после начального титрования, чаще всего встречалась тошнота (28,6%). В большинстве случаев тошнота возникала на ранних этапах терапии, была выражена слабо или умеренно и редко требовала прекращения приема препарата. **Особые указания:** отмена терапии препаратом Чампикс® у до 3% пациентов была связана с повышением раздражительности, потребностью в курении, депрессией и/или сонливостью. Врач должен соответствующим образом проинформировать пациента и обсудить необходимость или возможность постепенного уменьшения дозы вплоть до полного прекращения приема препарата. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Более подробную информацию см. в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 15.11.2017. **Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® – таблетки, покрытые оболочкой. ЛСР-006439/08-151117**

1. Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 15.11.2017. ЛСР-006439/08-151117.
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e2f2a78b-3d38-4957-b088-4ae73bf4b9c3&t=
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3a700b39-233d-483b-9413-80009a52dd35&t=
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4a653ca4-6cb5-46b5-a3db-c596e89d2248&t=
2. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII.1. February 2009: 1–9. 3. Rigotti N.A. et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29–31, 2009; Orlando, FL, USA. 4. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 May 4; 344: e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856.

*ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

PP-CHM-RUS-0160 10.02.2019

ООО «Пфайзер Инновации». Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00. www.pfizer.ru

на факте назначения антибактериальной терапии, а также влияние терапии обострений ХОБЛ на модификацию ФР развития инсульта. В частности, авторами указывается на системный эффект ингаляционных глюкокортикоидов, а также на коррекцию таких предикторов, как АГ, гипергликемия, курение. В нашем исследовании факт обострения ХОБЛ фиксировался врачом-пульмонологом и данными предоставленной медицинской документации, что исключает возможность гипердиагностики и, скорее всего предполагает вероятность исключения из результатов легких и среднетяжелых обострений ХОБЛ. Точка отсечения (3 и более обострения в год), полученная в нашем исследовании, позволяет отнести основную когорту пациентов к группам C и D согласно классификации GOLD 2016 с учетом обострений и сопутствующих заболеваний, в которых заведомо высоки риски кардиоваскулярных осложнений [1].

Высокая значимость шкалы PROCAM в первую очередь обусловлена ее многофакторностью, хотя нельзя не отметить ряд особенностей для исследуемой нами группы пациентов. Показатели липидного спектра, формирующие значимую часть суммы баллов у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, в нашей работе имеют относительно невысокие значения. Согласно современным данным, в ходе формирования уровня липидов, помимо диетических особенностей, определенную роль играет системное воспаление, характерное для ХОБЛ, что приводит к снижению показателей ЛПВП, принимающих участие в нивелировании воздействия бактериальных и вирусных агентов, что подтверждается в ряде работ полученной отрицательной связью с маркерами воспаления [18–20]. Подобные данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором выявлена отрицательная корреляция средней силы между показателями ЛПВП и значением СРБ (r=0,79, p=0,003). Кроме того, известно, что прогрессирующая бронхиальная обструкция приводит к истощению сурфактанта, 10–20% липидного компонента которого представлено нейтральными липидами и ХС [21]. Помимо вышеперечисленного, анализируя липидный спектр, необходимо учитывать прием статинов. Так, в группе пациентов, перенесших БКВС, липиднижающую терапию получали 86,7% пациентов, а в группе пациентов без БКВС – 72,6%. Однако согласно полученным нами данным в группе пациентов с БКВС число больных, достигших целевых показателей, было достаточно низким (13,3%), что возможно объяснить более строгими целевыми значениями.

Помимо бинарной модели курения, вошедшей в состав шкалы PROCAM, стаж и интенсивность курения негативно сказываются на прогнозе сердечно-сосудистых событий, что соотносится с результатами нашего исследования. Достоверная значимость ИКЧ, как ФР развития БКВС, выявлена у пациентов с ХОБЛ при исключении из исследования пациентов с ХОБЛ 1–2-й степени тяжести. На этапе пошагового включения в логистическую регрессию ИКЧ также имел достоверную значимость до введения в систему показателей ИМТ и значений индекса GNRI. В последние годы широко освещается взаимосвязь курения и функции почек, что опосредованно ухудшает течение кардиоренального синдрома у пациентов с ХОБЛ, и, следовательно, отражается на прогнозе [4]. Связанные с курением эффекты реализуются как на местном (повреждение тканей от воздействия химических веществ), так и на системном (стимуляция системного воспалительного ответа) уровнях [22]. В целом имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что хроническое воздействие химических веществ и свободных радикалов сигаретного дыма влияет на ряд гомеостатических механизмов. Во-первых, вызывает истощение окислительно-восстановительный баланс, во-вторых – стимулирует кроветворную систему с увеличением числа циркулирующих лейкоцитов и тромбоцитов, в-третьих – усугубляет окисление ЛПНП из-за более высокой концентрации активных форм кислорода, в-четвертых – играет роль в развитии повышенной агрегации тромбоцитов и моноцитов, что, в свою очередь, усиливает эндотелиальную дисфункцию [23].

Проблема нутритивной недостаточности пациентов пожилого и старческого возраста, способы ее оценки и связь с кардиоваскулярными событиями широко обсуждаются в литературе последних лет. В корейском исследовании, включившем в себя 2251 пациента среднего возраста (65,0±12,8 лет), госпитализированных с ИМ, было доказано, что мальнутриция является независимым фактором, влияющим на осложнения после ИМ [24]. Результаты исследования B.T. Huang с соавт. также свидетельствуют о независимой связи нарушений пищевого статуса с риском смерти от всех причин у гериатрических пациентов с ИБС [25]. Нутритивные нарушения в данных исследованиях оценивались путем расчета GNRI, учитывающем показатели альбумина крови и значения идеальной массы тела [7]. В нашем исследовании значения данного индекса имели статистическую значимость до включения в регрессию показателей ИМТ, что, возможно, связано с недостаточным учетом в формуле патофизиологических особенностей пациентов с ХОБЛ, включающих в себя уменьшение мышечной массы, снижение минеральной плотности костей, перераспределение жировой ткани, особенно выраженные на поздних стадиях ХОБЛ. В этом ключе в литературе обсуждается «парадокс ожирения». Было доказано, что именно абдоминальное ожирение является ФР кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, что применимо к пациентам нашей группы. Более половины пациентов группы без БКВС и около 75% пациентов, перенесших БКВС, имели значения ОТ/ОБ более нормальных, однако данный показатель также потерял статистическую достоверность при включении в модель регрессии значений ИМТ. Относительно значимости ИМТ для формирования прогноза кардиоваскулярной

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(3S)

заболеваемости и смертности мнения ученых разделились. В мета-анализе Lu Y. с соавт., включавшем в себя 97 проспективных исследований, продемонстрировано повышение риска развития ИБС у пациентов с избыточной массой тела (≥25 – <30 кг/м^2) и ожирением (ИМТ ≥30 кг/м^2) (ОР=44%); риск развития ОНМК выше 98% для пациентов с избыточным ИМТ и на 69% – при ожирении (с учетом таких ФР, как повышенные уровни АД, ХС и глюкозы) [26]. С другой стороны, в исследовании K.M. Flegal с соавт. представлены данные об отсутствии связи между значениями ИМТ в пределах ожирения 1-й степени и смертностью, а также о повышении показателей отдаленной выживаемости у пациентов с избытком массы тела [27].

В отношении пациентов с ХОБЛ данный показатель также нельзя считать специфичным ввиду отсутствия учета особенностей патофизиологии заболевания на поздних стадиях. Это обусловило его минимальный вклад в прогноз развития БКВС на этапе включения в исследование при выведении пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ и потерю статистической достоверности при включении в регрессию суммы баллов по шкале PROCAM. Биоимпедансное исследование согласно ряду работ наиболее показательно для оценки нутритивного статуса больных ХОБЛ, но является труднодоступным в ежедневной практике [28]. Оценка нарушений питания рутинными методами не может служить инструментом оценки риска развития для больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ в сочетании с ХБП 1–2-й стадий.

Согласно современным данным СКФ менее 60 мл/мин на1,73 м^2 является независимым предиктором кардиоваскулярной заболеваемости [5, 6], однако пациенты с более высокими значениями СКФ также подвержены кардиоваскулярным рискам [29]. A. Eisen с соавт. выявили линейную связь частоты возникновения острых кардиоваскулярных событий с уровнем снижения СКФ в группе пациентов без ССЗ и протеинурии [30]. Уровень СКФ по формуле CKD-EPI, определяющий минимальный риск ССЗ, составил 100–130 мл/мин/1,73 м^2, что соответствует нормальной или повышенной и незначительно сниженной СКФ [5, 6]. Точка отсечения, полученная в нашей работе, номинально относится к нормальным значениям СКФ. Помимо достаточно высокого среднего возраста пациентов обследуемой группы, фактором, определяющим высокие пороговые значения СКФ, может быть нарушение нутритивного статуса, наиболее выраженное при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ, а именно дефицит мышечной массы, продуктом деградации которого является креатинин – один из основных компонентов формулы расчета СКФ [31].

Высокие значения уровня витамина Д, полученные в нашей работе, обусловлены приемом лекарственных препаратов (около 75% пациентов обследуемой группы получали препараты нативного витамина Д). Согласно литературным источникам, 33–77% пациентов с ХОБЛ без фармакологической коррекции имеют показатели уровня витамина Д ниже целевых значений, что особенно характерно для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ [32]. Процесс формирования уровня витамина Д у таких пациентов имеет многофакторную природу: помимо патофизиологических особенностей ХОБЛ, значение данного микронутриента рекомендуют учитывать в оценке и коррекции нутритивного статуса, течение сопутствующей патологии (ХБП, гипертонической болезни, ИБС) также может оказывать значимое влияние, что в совокупности дает возможность говорить о витамине Д не только как о маркере течения и тяжести заболевания. Данный факт подтверждается различными мнениями ученых относительно влияния витамина Д на течение кардиоваскулярной патологии [33]. Представляет интерес работа D. Durup с 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 считается, согласно рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов, недостаточностью витамина Д. Ограничением к данному исследованию можно считать относительно небольшое число пациентов с нормальными значениями уровня витамина Д (около 17%), что могло повлиять на формирование точки отсечения [34]. В нашей работе 52,4% пациентов имели адекватные уровни витамина Д, что позволило включить эти значения в расчетные данные. Таким образом, уровень витамина Д, равный 33 нг/мл, полученный в нашем исследовании, входит в диапазон нормальных значений витамина Д, но не совпадает с минимальным его значением, что может стать новой терапевтической мишенью коррекции кардиоваскулярных рисков у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ.

Выводы

- Структура БКВС у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1–2-й стадий представлена: нарушением ритма сердца, не купированном на догоспитальном этапе, в 38,1% случаев, ОНМК и транзиторной ишемической атакой в 23,8% случаев, ОКС в 23,8% случаев, ТЭЛА в 14,3% случаев.
- Рутинные методы оценки нарушений питания, такие как расчет ИМТ, индекса GNRI, соотношения ОТ/ОБ, не показали достоверной значимости в оценке риска развития БКВС у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ.
- Наибольшим прогностическим значением в риске БКВС в течение 12 мес. у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП обладают: частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 месяцев ≥3 (95% ДИ: 0,823–0,925; p=0,001). Сумма баллов по шкале PROCAM <50 (95% ДИ: 0,882–0,964; p=0,001), величина СКФ ≥80 мл/мин/1,73 м^2 (95% ДИ: 0,750–0,870; p=0,001) и уровень витамина Д ≥33 нг/мл (95% ДИ: 0,730–0,855; p=0,001) снижают риск БКВС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. López-Giraldo A, Rodríguez-Roisin R, Agustí A. Chronic obstructive pulmonary disease: The golden decade. Implications for the diagnosis, prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Medicina Clínica. 2015;144(11):507–13. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.03.009
2. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular Morbidity and Mortality in COPD. Chest. 2005;128(4):2640–6. DOI: 10.1378/chest.128.4.2640
3. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular Disease in COPD. Chest. 2013;143(3):798–807. DOI: 10.1378/chest.12-0938
4. Yoshizawa T, Hosokawa Y, Hashimoto S, Okada K, Furuichi S, Ishiguro T et al. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015;10:1283–9. DOI: 10.2147/COPD.S80673
5. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.' Kidney International. 2013;84(3):622–3. DOI: 10.1038/ki.2013.243
6. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. Clinical nephrology. 2014;2:4–29. [Russian: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Клиническая нефрология. 2014;2:4-29]
7. Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent J-P, Nicolis I et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. The American Journal of Clinical Nutrition. 2005;82(4):777–83. DOI: 10.1093/ajcn/82.4.777
8. Freund N, Friedli BC, Junker T, Zimmermann M, Zellweger MJ. Cardiovascular Risk Assessment and Effects on Behavior in Switzerland The Swiss Heart Foundation HerzCheck ®/Cardio-Test®. The Open Cardiovascular Medicine Journal. 2015;9(1):35–9. DOI: 10.2174/1874192401509010035
9. Romanens M, Mortensen MB, Sudano I, Szucs T, Adams A. Extensive carotid atherosclerosis and the diagnostic accuracy of coronary risk calculators. Preventive Medicine Reports. 2017;6:182–6. DOI: 10.1016/j.pmedr.2017.03.006
10. Konecny T, Somers KR, Park JY, John A, Orban M, Doshi R et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function. Heart Rhythm. 2018;15(6):832–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.09.042
11. Lin H-W, Chung C-L, Lin YS, Yu C-M, Lee C-N, Bien M-Y. Inhaled Pharmacotherapy and Stroke Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population Based Study Using Two-Stage Approach. PLOS ONE. 2015;10(7):e0130102. DOI: 10.1371/journal.pone.0130102
12. Portegies MLP, Lahousse L, Joos GF, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2016;193(3):251–8. DOI: 10.1164/rccm.201505-0962OC
13. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine. 2015;3(8):631–9. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6
14. Chen W-J, Lin C-C, Lin C-Y, Chang Y-J, Sung F-C, Kao C-H et al. Pulmonary Embolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014;11(4):438–43. DOI: 10.3109/15412555.2013.813927
15. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. Chest. 2010;137(5):1091–7. DOI: 10.1378/chest.09-2029
16. Halpin DMG, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of Nonlower Respiratory Serious Adverse Events Following COPD Exacerbations in the 4-year UPLIFT® Trial. Lung. 2011;189(4):261–8. DOI: 10.1007/s00408-011-9301-8
17. Quint J, Windsor C, Herrett E, Smeeth L. No association between exacerbation frequency and stroke in patients with COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016;11:217–25. DOI: 10.2147/COPD.S95775
18. Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. Journal of the Chinese Medical Association. 2015;78(12):702–8. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.08.004
19. Li C, Yan L, Xu J. Correlations between lipid ratio/oxidative stress status in COPD patients and pulmonary hypertension as well as prognosis. Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences. 2016;41(11):1168–74. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.11.009
20. Gunay S, Sariaydin M, Acay A. New Predictor of Atherosclerosis in Subjects With COPD: Atherogenic Indices. Respiratory Care. 2016;61(11):1481–7. DOI: 10.4187/respcare.04796
21. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. Clinical Nutrition. 2005;24(1):16–31. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.08.004
22. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? Therapeutic Advances in Respiratory Disease. 2018;12:175346581775052. DOI: 10.1177/1753465817750524
23. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. European Journal of Clinical Investigation. 2014;44(1):93–102. DOI: 10.1111/eci.12181
24. Yoo SH, Kook HY, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH. Influence of undernutrition at admission on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. Journal of Cardiology. 2017;69(3):555–60. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.05.009
25. Huang B-T, Peng Y, Liu W, Zhang C, Chai H, Huang F-Y et al. Nutritional state predicts all-cause death independent of comorbidities in geriatric patients with coronary artery disease. The journal of nutrition, health & aging. 2016;20(2):199–204. DOI: 10.1007/s12603-015-0572-2
26. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. The Lancet. 2014;383(9921):970–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61836-X
27. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of All-Cause Mortality with Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2013;309(1):71–82. DOI: 10.1001/jama.2012.113905
28. Editorial A. Evaluation of nutritional status and nutritional therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Russian Pulmonology. 2016;26(1):13–28. [Russian: Оценка нутритивного статуса и его коррекция при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2016;26(1):13-28]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-13-28
29. Reboldi G, Verdecchia P, Fiorucci G, Beilin LJ, Eguchi K, Imai Y et al. Glomerular hyperfiltration is a predictor of adverse cardiovascular outcomes. Kidney International. 2018;93(1):195–203. DOI: 10.1016/j.kint.2017.07.013
30. Eisen A, Hoshen M, Balicer RD, Reges O, Rabi Y, Leibowitz M et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Within the Normal or Mildly Impaired Range and Incident Cardiovascular Disease. The American Journal of Medicine. 2015;128(9):1015-1022.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.03.024
31. Bolotova E. V., Dudnikova A. V. Method for early diagnostics of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. RU2647327C2. [Russian: Болотова Е. В., Дудникова А. В. Патент 2647327 РФ. Способ ранней диагностики хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. 2016. https://patentdb.ru/patent/2647327]
32. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buysschaert I et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. Thorax. 2010;65(3):215–20. DOI: 10.1136/thx.2009.120659
33. Lee HM, Liu M, Lee K, Luo Y, Wong ND. Does Low Vitamin D Amplify the Association of COPD With Total and Cardiovascular Disease Mortality? Clinical Cardiology. 2014;37(8):473–8. DOI: 10.1002/clc.22284
34. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Tjønneland A, Olsen A, Halkjær J et al. A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(6):2339–46. DOI: 10.1210/jc.2014-4551

Статья поступила 18.06.18 (Received 18.06.18)