

Е. В. Болотова¹, В. В. Трэмбач^{1,2}, А. В. Дудникова¹

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ НЕАКТИВНОГО ВИТАМИНА D НА ИНТРАРЕНАЛЬНЫЙ КРОВОТОК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

¹ Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, e-mail: rahill_de_novo@mail.ru;

² Краевая клиническая больница № 2, 350012, Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2

Целью работы стала оценка динамики ультразвуковых параметров почечного кровотока у больных ХОБЛ, имеющих начальные стадии хронической болезни почек (ХБП), на фоне лечения препаратами неактивного витамина D. В исследование включены 264 пациента с ХОБЛ II–IV степени тяжести в сочетании с ХБП I–II стадии: 135 пациентов основной группы и 129 — контрольной. Каждая группа была разделена на четыре подгруппы по величине объема форсированного выдоха (ОФВ₁) и уровню витамина D. В основной группе был назначен препарат нативного витамина D по схеме, обеспечивающей поддержание уровня >34,3 нг/мл в течение года, в контрольной — согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов. Всем пациентам на этапе включения в исследование и после его окончания проводили УЗИ почек с расчетом индекса резистентности Пурсилота (RI), исследование уровня альбуминурии. У 16 (24,1%) пациентов основной группы выявлено уменьшение тяжести альбуминурии с А3 до А2, а у 58 (42,9%) — повышение СКФ. Статистически значимое снижение значения индекса резистентности почечных артерий зафиксировано у пациентов основной группы со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина D ($p < 0,05$). Поддержание уровня витамина D более 34,3 нг/мл в течение 12 мес у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП I–II стадии ассоциировано с уменьшением тяжести альбуминурии, повышением СКФ, статистически значимым снижением индекса резистентности почечных артерий у пациентов основной группы со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина D.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, витамин D, индекс резистентности почечных артерий

Существенным отличием гериатрического пациента от пациентов более молодого возраста является мультисистемность патологии. Известно, что люди старше 60 лет имеют в среднем 4–6 заболеваний и чаще всего это патология сердечно-сосудистой, респираторной системы

и почек [1]. Особенно показательны в этом отношении пациенты с ХОБЛ — лица старшей возрастной группы с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в 50–52% случаев имеющие хроническую болезнь почек (ХБП) [2]. Сложностью ведения такого пациента является тот факт, что он не может рассматриваться исключительно как нефрологический, пульмонологический или кардиологический больной, поэтому подход должен быть мультидисциплинарным [5]. Основной задачей в терапии пациентов такого профиля является как контроль над ХОБЛ, так и замедление прогрессирования ССЗ и дисфункции почек. В этой связи достаточно перспективным является применение витамина D, имеющего, по современным представлениям, плейотропные эффекты [10]. В настоящее время имеются убедительные результаты эпидемиологических исследований, связывающие дефицит витамина D с сердечно-сосудистой смертностью [13]. Так, согласно данным недавно проведенного метаанализа, снижение уровня витамина D на каждые 10 нг/мл увеличивает риск смертности от всех причин на 14%, а активная терапия витамином D на 37% снижает сердечно-сосудистую смертность у пациентов с ХБП [19]. В исследованиях последних лет продемонстрирована эффективность применения препаратов витамина D у больных ХОБЛ, позволяющая снизить частоту обострений [20]. Установлена роль дефицита витамина D как потенциально модифицируемого фактора риска ССЗ [23].

Цель исследования — оценка динамики основных ультразвуковых параметров почечного кровотока у больных ХОБЛ, имеющих начальные стадии ХБП (СКФ >60 мл/мин на 1,73 м²), на фоне лечения препаратами неактивного витамина D.

Материалы и методы

В исследование были включены 264 пациента, лечившихся в пульмонологических отделениях стационара и поликлиники Краевой клинической больницы № 2 Краснодара. В основную группу вошли 135 мужчин с ХОБЛ II–IV степени тяжести (средний возраст — $72,2 \pm 3,8$ года, средний стаж болезни — $23,1 \pm 3,4$ года). ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) диагностирована у 70 (51,8 %) пациентов, ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (GOLD 3, 4) — у 65 (48,2 %) пациентов. Пациенты были разделены на четыре подгруппы в соответствии со значениями объема форсированного выдоха (ОФВ₁) и уровнем витамина D: 1-я — 36 пациентов с ОФВ₁ $\geq 50\%$ и уровнем витамина D ≥ 20 нг/мл; 2-я — 34 пациента с ОФВ₁ $\geq 50\%$ и уровнем витамина D < 20 нг/мл; 3-я — 31 пациент с ОФВ₁ $< 50\%$ и уровнем витамина D ≥ 20 нг/мл; 4-я — 34 пациента с ОФВ₁ $< 50\%$ и уровнем витамина D < 20 нг/мл. Контрольную группу составили 129 мужчин: ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) диагностирована у 68 (52,7 %) пациентов, ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (GOLD 3, 4) — у 61 (47,2 %) пациента. Пациенты контрольной группы также были разделены на четыре подгруппы в соответствии со значения-

ми ОФВ₁ и уровнем витамина D: 1-я — 36 пациентов с ОФВ₁ $\geq 50\%$ и уровнем витамина D ≥ 20 нг/мл; 2-я — 32 пациента с ОФВ₁ $\geq 50\%$ и уровнем витамина D < 20 нг/мл; 3-я — 28 пациентов с ОФВ₁ $< 50\%$ и уровнем витамина D ≥ 20 нг/мл; 4-я — 33 пациента с ОФВ₁ $< 50\%$ и уровнем витамина D < 20 нг/мл. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Кубанского ГМУ (15 декабря 2015 г., протокол № 39).

Диагноз ХОБЛ установлен пульмонологом в соответствии с рекомендациями GOLD 2014 (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2014) [14]. Оценку вентиляционной функции проводили на спирографе «Easy One Pro» («Ultrasound Spirometry Lab», Швейцария), учитывали анамнез частоты обострений ХОБЛ за последний год. Помимо общеклинических анализов, было проведено исследование уровня общего и ионизированного кальция, фосфора крови, ПТГ, уровня витамина D (25(OH)D), С-РБ. Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в табл. 1, 2.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной группы

Показатель	Основная группа, n=135				p
	1-я подгруппа, n=36	2-я подгруппа, n=34	3-я подгруппа, n=31	4-я подгруппа, n=34	
ОФВ ₁ , %	72 (62–77)	52 (51–56)	46 (32–48)	40 (38–47)	$p_{1-2}=0,005$ $p_{2-3}=0,001$
Обострения ХОБЛ, число/год	1 (0–1)	1 (1–2)	2 (1–3)	3 (2–4)	$p_{3-4}=0,001$ $p_{2-3}=0,02$ $p_{1-2}=0,01$
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)	$p_{3-4}=0,03$ $p_{2-3}=0,03$
Индекс курящего человека, пачка/лет	10 (5–23)	18 (11–27)	30 (18–38)	34 (21–38)	$p_{2-3}=0,007$
СКФ, мл/мин на 1,73м ²	76 (78–69)	72 (76–62)	69 (63–75)	62 (60–73)	$p_{3-4}=0,02$ $p_{2-3}=0,03$
Витамин D, нг/мл	25 (20–26)	13 (18–9)	24 (22–25)	11 (5–14)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{3-4}=0,001$
Кальций общий, ммоль/л	2,38 (2,34–2,46)	2,4 (2,39–2,51)	2,37 (2,36–2,41)	2,41 (2,4–2,45)	Недостаточно, $p > 0,005$
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,21 (1,18–1,25)	1,19 (1,17–1,23)	1,2 (1,19–1,21)	1,22 (1,17–1,26)	»
Уровень ПТГ, пг/мл	65 (64–68)	69 (68–70)	62 (55–67)	76 (68–79)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{3-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,001$

Клинико-лабораторная характеристика пациентов контрольной группы

Показатель	Контрольная группа, n=129				p
	1-я подгруппа, n=36	2-я подгруппа, n=32	3-я подгруппа, n=28	4-я подгруппа, n=33	
ОФВ ₁ , %	74 (67–76)	53 (49–59)	44 (31–47)	37 (35–49)	$p_{1-2}=0,009$ $p_{2-3}=0,015$
Обострения ХОБЛ, число/год	1 (0–1)	1 (1–2)	2 (1–3)	3 (2–4)	$p_{1-2}=0,034$ $p_{2-3}=0,031$ $p_{3-4}=0,003$
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)	$p_{3-4}=0,042$ $p_{2-3}=0,027$
Индекс курящего человека, пачка/лет	12 (5–27)	20 (10–25)	32 (18–34)	36 (19–39)	$p_{2-3}=0,001$
СКФ, мл/мин на 1,73 м ²	77 (81–67)	71 (60–74)	69 (60–72)	64 (60–78)	$p_{3-4}=0,009$
Витамин D, нг/мл	23 (20–25)	12 (8–19)	25 (21–27)	12 (6–15)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{3-4}=0,001$
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)	Недостаточно, $p>0,005$
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)	»
Уровень ПТГ, пг/мл	65 (63–68)	69 (68–71)	63 (57–68)	74 (68–79)	$p_{1-2}=0,029$ $p_{3-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,001$

Для оценки функции почек всем пациентам рассчитывали СКФ по формуле *CKD-EPI* (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [9]. У всех пациентов была диагностирована ХБП I–II стадии (СКФ > 60 мл/мин на 1,73 м²). В качестве маркеров повреждения почек у 108 (80 %) пациентов выявлены диагностически значимые уровни альбуминурии, соответствующие стадиям A2, A3 по классификации KDIGO 2013 (Kidney Disease Improving Global Outcomes 2013), у 27 (20 %) пациентов, не имевших альбуминурии, выявлены неспецифические изменения мочевого осадка [15].

Всем пациентам выполняли УЗИ почек на аппарате «Toshiba Xario» конвексным датчиком 3,5 МГц («Toshiba», Япония) до начала лечения неактивной формой витамина D и после достижения целевого уровня. В начале исследования проводили визуализацию почек в B-режиме с оценкой положения, размеров, формы, толщины паренхимы, наличия структурных изменений, дыхательной подвижности почек. При ЦДК оценивали качественные характеристики кровотока в паренхиме почек, за норму принимали интрааренальный кровоток, прослеживаемый до почечной капсулы, без признаков обеднения, с последующей корректировкой шкалы и чувствительности. Количественную оценку почечного кровотока проводили при импульсно-волновой доплерометрии

(PW) устья почечной артерии (ПА), а также сегментарной (СА), междолевой (МА) и дуговой (ДА) артерий с определением максимальной систолической скорости (V_{ps}), минимальной диастолической скорости (V_{ed}), усредненной по времени максимальной скорости кровотока ($TAMx$). Учитывая высокую зависимость количественных показателей от величины угла между продольной осью сосуда и ультразвуковым лучом, а также техническую сложность коррекции данного угла на уровне дистальных сосудов почек, рассчитывали индекс резистентности Пурсилота (RI) как отношение разности максимальной систолической скорости и пиковой диастолической скорости кровотока к величине минимальной диастолической скорости: $RI = V_{ps} - V_{ed} : V_{ed}$ [6, 7].

Всем пациентам был назначен препарат неактивного витамина D (Аквдетрим, «MEDANA PHARMA», Польша) в дозах, рекомендованных Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ) [8]. В предыдущем исследовании нами была выявлена точка отсечения уровня витамина D, соответствующая минимальному кардиоваскулярному риску у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП I–II стадии, определенная как значение $25(OH)D > 34,3$ нг/мл [4]. Расчет времени приема насыщающей дозы препарата (7 000 МЕ) в основной группе проводили по разработанному калькулятору с учетом факторов риска снижения уровня

витамина *D* [9]. Далее пациенты основной группы были переведены на прием поддерживающей дозы (2 000 МЕ). Контроль уровня витамина *D*, ионизированного кальция, фосфора крови, ПТГ проводили 1 раз в 12 нед до 12-го месяца исследования. На 48-й неделе приема поддерживающей дозы витамина *D* (2 000 МЕ) у пациентов с ХОБЛ (*GOLD* 3, 4) и дефицитом витамина *D*, ввиду полученного снижения уровня витамина *D* ниже целевых значений, проведен повторный расчет времени приема насыщающей дозы посредством разработанного нами калькулятора [9]. Целью проводимой в основной группе терапии стало достижение и поддержание уровня витамина *D* выше 34,3 нг/мл в течение 12 мес. Пациенты контрольной группы получали терапию препаратами неактивного витамина *D* в соответствии с рекомендациями РАЭ [8]. Контроль уровня 25(ОН)*D* проводили на этапе включения в исследование и через 12 мес.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета статистической программы Excel 2013, пакета прикладных программ MedCalcforWindows 17.4. Данные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее значение \pm стандартное отклонение) при параметрическом распределении и медианы и интерквартильных интервалов [Me ($p_{25} - p_{75}$)] при непараметрическом распределении, для качественных признаков в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок. Различия между группами определяли с использованием критерия Манна—Уитни для непараметрического распределения, *t*-критерия Стьюдента для параметрического распределения, критерия χ^2 Пирсона для качественных показателей.

Результаты и обсуждение

К концу срока стандартной терапии (4 нед — для пациентов с исходной недостаточностью и 8 нед — для пациентов с исходным дефицитом витамина *D*) целевого уровня витамина *D* ($\geq 34,3$ нг/мл) достигли в 1-й подгруппе — 100 % пациентов, во 2-й — 2 (6,25 %) пациента, в 3-й — 3 (10,7 %) пациента, в 4-й подгруппе нормальных значений уровня витамина *D* зарегистрировано не было. Пациентам основной группы, не достигшим целевого уровня витамина *D*, была проведена коррекция дозы витамина *D*. Через 12 мес, согласно лабораторным данным, у всех 135 (100 %)

пациентов был достигнут целевой уровень витамина *D*.

На фоне лечения у пациентов основной группы произошло увеличение уровня кальция сыворотки крови, тогда как уровень щелочной фосфатазы снизился [средняя разница в подгруппах до и после лечения составила 0,29 мг/дл (95 % ДИ, 0,31–1,06; $p=0,001$) и $-20,25$ Е/л (95 % ДИ, $-35,14$ до $-5,38$; $p=0,005$) для сывороточного кальция и щелочной фосфатазы соответственно]. Уровень сывороточного фосфора статистически значимо не изменился ни в одной подгруппе ($p>0,05$). Между тем, улучшение функции почек, определяемое по увеличению СКФ, выявлено у 58 (42,9 %) пациентов. На фоне приема витамина *D* частота протеинурии у пациентов с ХОБЛ статистически значимо не изменилась (80 % vs 73,3 %; $p=0,71$), вместе с тем, у 16 (24,1 %) пациентов уменьшилась степень тяжести альбуминурии с А3 до А2.

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

Статистически значимых различий по толщине паренхимы, длине, ширине, наличию кист и аномалий развития почек в зависимости от тяжести ХОБЛ, показателей бронхиальной обструкции, степени дефицита витамина *D* выявлено не было ($p>0,05$). При повторном исследовании после окончания терапии витамином *D* статистически значимых различий по вышеперечисленным параметрам также выявлено не было. Скоростные показатели периферического сопротивления на уровне магистральных почечных сосудов у пациентов до начала терапии витамином *D* были сопоставимы. Не выявлено также статистически значимых различий между скоростными характеристиками (V_{ps} и V_{ed}) на уровне МА, СА и ДА, а также усредненной по времени максимальной скорости почечного кровотока (TAM_x), $p>0,05$. Наименьший средний уровень *RI* выявлен в подгруппах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (*GOLD* 2) с дефицитом и недостаточностью витамина *D*, однако различия были статистически недостоверны ($p=0,07$).

Проанализирована корреляция *RI* почечного кровотока на всех исследованных нами

Таблица 3

Основные параметры УЗИ почек у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП I–II стадии, n=264

Параметр	Основная группа, n=135				Контрольная группа, n=129				P
	1-я подгруппа, n=36	2-я подгруппа, n=34	3-я подгруппа, n=31	4-я подгруппа, n=34	1-я подгруппа, n=36	2-я подгруппа, n=32	3-я подгруппа, n=28	4-я подгруппа, n=33	
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	Недостаточно, p>0,005
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	»
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	»
Наличие кист	2	2	4	5	3	2	3	4	»
Аномалии развития почек	1	0	1	0	0	1	0	0	»
Нефроптоз	0	0	2	3	0	0	0	0	0
Vps, см/с	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	Недостаточно, p>0,005
Ved, см/с	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	»
TAMx, см/с	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	»
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	»

Примечание. Vps — максимальная систолическая скорость; Ved — максимальная диастолическая скорость; TAMx — усредненная по времени максимальная скорость кровотока; RI — индекс резистентности.

уровнях с основными клиничко-лабораторными показателями (табл. 4). Выявлена слабая положительная корреляция RI устья ПА и ОФВ₁, средней силы корреляция данных показателей получена при исследовании дистального кровотока (r=0,415; ρ=0,05). Между уровнем витамина D и резистентностью почечного кровотока выявлена статистически значимая обратная корреляция на всех исследуемых уровнях. При анализе взаимосвязи индекса сосудистого сопротивления со СКФ наиболее сильная корреляция обнаружена на уровне устья ПА. Уровень сывороточного кальция показал наиболее сильную взаимосвязь с резистентностью почечных сосудов на дистальном уровне. Для альбуминурии получена наиболее сильная корреляция на уровне ДА.

После окончания терапии препаратом неактивного витамина D выявлено статистически значимое снижение RI в подгруппе пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина D (табл. 5).

Полученное в нашем исследовании снижение уровня протеинурии согласовывается с данными зарубежных авторов. Так, когортное исследование Т. Окуга и соавт. [22] показало, что прием холекальциферола оказывает значимое влияние на снижение альбуминурии при ХБП. В экспериментах продемонстрировано, что витамин D уменьшает внутригломерулярное давление и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), тем самым уменьшая повреждение почек, предупреждая развитие фиброза, апоптоза и воспаления [17]. Несколько рандомизированных контролируемых исследований показали преимущество витамина D в снижении протеинурии [18, 21, 24].

Увеличение СКФ у 42,9% больных ХОБЛ на фоне приема витамина D может быть обусловлено влиянием неактивного витамина D на проксимальные каналцы, а также его противовоспалительным, антифибротическим, иммуномодулирующим действием, продемонстрированным в экспериментальных и клинических исследованиях [16]. Между тем, по мнению отдельных авторов, влияние терапии витамином D на гломерулярную фильтрацию может быть недооценено, поскольку как в нашем, так и в опубликованных ранее исследованиях СКФ рассчитывали на основании уровня сывороточного креатинина, зависящего от мышечной массы [12, 26]. Это особенно актуально для больных ХОБЛ пожилого возраста, имеющих нарушения нутритивного ста-

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

Параметр	RI почечной артерии	RI сегментарной артерии	RI междолевой артерии	RI дуговой артерии
Частота обострений ХОБЛ, число/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 на 1,73 м ²	r=-0,278	r=-0,243	r=-0,195	r=-0,206
Витамин D, нг/мл	r=0,392	r=0,384	r=0,397	r=0,418
Альбуминурия, 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
Уровень ПТГ, пг/мл	r=0,308	r=0,316	r=0,267	r=0,249

туса [3]. Для более точного измерения функции почек следует использовать новые биомаркеры, такие как сывороточный цистатин С [11].

Увеличение значения индекса резистентности 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 $RI > 0,7$ [7, 22]. Вместе с тем, в исследовании М. А. Tedesco и соавт. выявлены более высокие показатели RI 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 [25]. В исследованиях последних лет доказана связь низкого уровня витамина D с эндотелиальной дисфункцией и высокой смертностью от ССЗ у пациентов с ХБП, а лечение витамином D улучшает эндотелий-опосредованные сосудистые ответы в экспериментальных исследованиях [11].

Таким образом, полученное в нашем исследовании статистически значимое снижение RI почечных артерий подтверждает необходимость поддержания уровня витамина D $> 34,3$ нг/мл в течение 12 мес у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП I–II стадии.

Выводы

На фоне поддержания уровня витамина D более 34,3 нг/мл в течение 12 мес у 16 (24,1%) пациентов с ХОБЛ выявлено уменьшение тяжести альбуминурии с А3 до А2, а у 58 (42,9%) пациентов — повышение СКФ.

Выявлено статистически значимое снижение значения индекса резистентности почечных артерий в подгруппе пациентов со среднетяжелым те-

Показатели почечного кровотока на фоне терапии неактивным витамином D у пациентов основной группы со среднетяжелой ХОБЛ (GOLD 2) в сочетании с хронической болезнью почек I–II стадии и дефицитом витамина D

Индекс резистентности, RI	Исходно	Через 12 мес	p
Почечной артерии	0,867±0,041	0,574±0,031	0,041
Сегментарной артерии	0,785±0,033	0,554±0,021	0,005
Междолевой артерии	0,749±0,032	0,591±0,031	0,022
Дуговой артерии	0,794±0,026	0,574±0,041	0,003

чением ХОБЛ (GOLD 2) и дефицитом витамина D на фоне поддержания уровня витамина D более 34,3 нг/мл в течение 12 мес.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В. и др. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Ч. 2. Структура системы, научный подход // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 486–497.
2. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Дисфункция почек у больных хронической обструктивной болезнью легких: вопросы коморбидности. Краснодар: Экоинвест, 2018.
3. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Являнская В.В. Особенности исследования состава тела у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2018. Т. 28. № 4. С. 453–459. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-4-453-459>
4. 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. Т. 59. № 3S. С. 52–60. <https://doi.org/10.18087/cardio.2539>
5. Верткин А.Л., Румянцева М.А., Скотникова А.С. Коморбидность // Клини. мед. 2012. № 10. С. 4–11.
6. Глазун Л.О., Полухина Е.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек. М.: ВИДАР, 2014.
7. Крутиков Е.С., Чистякова С.И., Цветков В.А. Особенности внутривисцерального кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией в доклинической стадии нефропатии // Клини. нефрол. 2015. № 5–6. С. 18–22.

8. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Пробл. эндокринол. 2016. Т. 62. № 4. С. 60–84.
9. Программа для ЭВМ «Система расчета времени достижения целевого уровня витамина D у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек» № 2019612850 от 18.02.2019. Авторы и заявители: Болотова Е.В., Являнская В.В.
10. Cheng Q., Du Y., Hong W. et al. Factors associated to serum 25-hydroxyvitamin D levels among older adult populations in urban and suburban communities in Shanghai, China // BMC Geriatr. 2017. Vol. 17. № 1. P. 246. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0632-z>
11. Chitalia N., Ismail T., Tooth L. et al. Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients // PLoS One. 2014. Vol. 9 № 3. P. e91363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091363>
12. De Borst M.H., Hajhosseiny R., Tamez H. et al. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review // J. Amer. Soc. Nephrol. 2013. № 24. P. 1863–1871. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013030203>
13. Gaksch M., Jorde R., Grimnes G. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 2. P. e0170791. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170791>
14. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2017. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosismanagement-prevention-copd>
15. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Kidney Int. 2013. Vol. 84. Suppl. № 3. P. 622–623. <https://doi.org/10.1038/kisu>
16. Kim C.S., Joo S.Y., Lee K.E. et al. Paricalcitol attenuates 4-hydroxy-2-hexenal-induced inflammation and epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubular epithelial cells // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 5. P. e63186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063186>
17. Kim C.S., Kim S.W. Vitamin D and chronic kidney disease // Korean J. Int. Med. 2014. № 29. P. 416–427. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.4.416>
18. Krairittichai U., Mahannopkul R., Bunnag S. An open-label, randomized controlled study of oral calcitriol for the treatment of proteinuria in patients with diabetic kidney disease // J. Med. Ass. Thai. 2012. Vol. 95. № S3. P. S41–S47.
19. Kumar V., Yadav A.K., Lal A. et al. A Randomized Trial of Vitamin D Supplementation on Vascular Function in CKD // J. Amer. Soc. Nephrol. 2017. Vol. 28. № 10. P. 3100–3108. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017010003>
20. Malinovsky A., Masoero M., Bellocchia M. et al. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients // Resp. Res. 2014. Vol. 15. P. 131. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0131-0>
21. Molina P., Gorriz J.L., Molina M.D. et al. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study // Nephrol. Dial. Transplant. 2014. № 29. P. 97–109. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft360>
22. Okura T., Kurata M., Irita J. et al. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension // J. Nephrol. 2010. Vol. 23. P. 175–180.
23. Rai V., Agrawal D.K. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases // Endocr. Metab. Clin. North Amer. 2017. Vol. 46. № 4. P. 1039–1059. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.009>
24. Satirapoj B., Limwannata P., Chairprasert A. et al. Vitamin D insufficiency and deficiency with stages of chronic kidney disease in an Asian population // BMC Nephrol. 2013. № 14. P. 206. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-206>
25. Tedesco M.A., Natale F., Mocerino R. et al. Renal resistance index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients // J. Hum. Hypertens. 2007. Vol. 21. P. 291–296.
26. Xu L., Wan X., Huang Z. et al. Impact of vitamin D on chronic kidney diseases in non-dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // PLoS One. 2013. № 8. P. e61387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061387>

Поступила в редакцию 06.08.2019
После доработки 12.08.2019
Принята к публикации 17.09.2019

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 2. P. 360–366

E. V. Bolotova¹, V. V. Trembach^{1,2}, A. V. Dudnikova^{1,2}

THE INFLUENCE OF TREATMENT WITH INACTIVE VITAMIN D ON INTRARENAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

¹ Kuban State Medical University, 4 Sedina str., Krasnodar 350063, e-mail: rahill_de_novo@mail.ru;

² Regional Clinical Hospital № 2, 6/2 Krasnyh partizan str., Krasnodar 350012

The aim of the work was to assess the dynamics of ultrasound parameters of renal blood flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and initial stages of chronic kidney disease (CKD) during treatment with inactive vitamin D. The study included 264 patients with COPD of 2–4 degrees of severity in combination with CKD of 1–2 stages: 135 patients of the main group and 129 patients of the control group. Each group was divided into 4 subgroups according to the value of FEV₁ and vitamin D level. In the main group, the native vitamin D was prescribed according to the scheme providing maintenance of vitamin D level >34,3 ng/ml during the year, in the control group — according to the recommendations of the Russian Association of Endocrinologists. An ultrasound of the kidneys with the calculation of the resistance index (RI) and albuminuria level were carried out in all patients at inclusion into the study and after its completion. A decrease in the severity of albuminuria from A3 to A2 was revealed in 24,1% (16), and an increase in GFR — in 42,9% (58) patients of all patients in the main group. A statistically significant decrease in the renal artery resistance index was recorded in the group of patients with moderate COPD (GOLD 2) and vitamin D deficiency in the main group (p<0,05). The maintaining of vitamin D levels more than 34,3 ng/ml over 12 months in patients with COPD in combination with CKD stage 1–2 was associated with a decrease in the severity of albuminuria, with an increase in GFR, and statistically significant decrease of resistance index in renal arteries of patients with moderate clinical course of COPD (GOLD 2) and lack of vitamin D.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, vitamin D, resistance index in renal arteries