

Влияние терапии неактивным витамином Д на эхокардиографические показатели пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек

Болотова Е. В.¹, Трембач В. В.^{1,2}, Дудникова А. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Краснодар;

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава России. Краснодар, Россия

Цель. Оценка динамики основных эхокардиографических параметров у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек на фоне лечения препаратами неактивного витамина Д.

Материал и методы. В исследование включено 264 пациента, в основную группу вошли 135 больных ХОБЛ 2-4 степени тяжести (мужчины, средний возраст — 72,2±3,8 лет, средняя длительность болезни — 23,1±3,4 года). Группа контроля — 136 больных ХОБЛ 2-4 степени тяжести, сопоставимых по возрасту и полу. Пациенты основной и контрольной групп были разделены на 4 группы в соответствии со значениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и уровнем витамина Д. В основной группе был назначен препарат нативного витамина Д 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 эхокардиографию.

Результаты. Во всех подгруппах основной группы выявлено статистически значимое увеличение фракции выброса левого желудочка ($p < 0,05$); 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 основной группы обнаружено статистически значимое уменьшение конечного систолического размера, средних размеров левого предсердия, увеличение показателей ударного объема и ударного индекса, нормализация геометрии левого желудочка ($p < 0,05$). В группе контроля

через 12 мес. статистически значимых изменений показателей при вертикальном сечении не выявлено.

Заключение. На фоне поддержания уровня витамина Д >34,3 нг/мл в течение 12 мес. у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек выявлено статистически значимое улучшение показателей ремоделирования миокарда, что свидетельствует об улучшении функциональной адаптации и повышении функциональной активности сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, витамин Д, фракция выброса левого желудочка, ремоделирование миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Регистрационный номер исследования: DRKS00017846

Поступила 22/01-2020

Рецензия получена 17/03-2020

Принята к публикации 17/03-2020



Для цитирования: Болотова Е. В., Трембач В. В., Дудникова А. В. Влияние терапии неактивным витамином Д на эхокардиографические показатели пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2434. doi:10.15829/1728-8800-2020-2434

The effect of native vitamin D therapy on echocardiographic parameters of patients with chronic obstructive pulmonary disease and early-stage chronic kidney disease

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

¹Kuban State Medical University. Krasnodar; ²Regional Clinical Hospital №2. Krasnodar, Russia

Aim. To assess the dynamics of the main echocardiographic parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and early-stage chronic kidney disease (CKD) taking native vitamin D.

Material and methods. The study included 264 patients, which were divided into two groups: experimental group (n=135) — patients with stage 2-4 COPD (men, mean age — 72,2±3,8 years, mean disease duration — 23,1±3,4 years); control group (n=136) — patients with stage 2-4 COPD, comparable in age and sex. Patients of both groups were divided into 4 subgroups depending on forced expiratory volume in 1

second and vitamin D levels. In the experimental group, native vitamin D therapy was performed according to regimen that maintains its level >34,3 ng/ml during the year; in the control group — according to the Russian Association of Endocrinologists guidelines. Echocardiography was performed for all patients at the beginning and end of the study.

Results. In all subgroups of the experimental group, a statistically significant increase in the left ventricular ejection fraction was revealed ($p < 0,05$); in patients with moderate COPD (GOLD 2) and vitamin D deficiency and patients with severe and very severe COPD (GOLD 3,4)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rahill_de_novo@mail.ru

Тел.: +7 (918) 471-21-22

[Болотова Е. В. — д.м.н. профессор кафедры терапии №1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-6257-354X, Трембач В. В. — аспирант кафедры терапии №1 ФПК и ППС, врач-эндокринолог, ORCID: 0000-0002-1463-2610, Дудникова А. В. — к.м.н., врач-кардиолог консультативно-диагностического отделения Клиники, ORCID: 0000-0003-261-7831].

and vitamin D insufficiency of the experimental group, we observed a significant decrease in the end-systolic dimension, average left atrial size and increase in stroke volume and stroke volume index, as well as normalization of the left ventricular geometry ($p < 0,05$). In the control group after 12 months, no significant changes were detected.

Conclusion. Maintaining of vitamin D level $>34,3$ ng/ml for 12 months in patients with COPD and early-stage CKD was associated with a significant improvement in myocardial remodeling. This indicates an improvement in cardiovascular adaptation and function.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, vitamin D, left ventricular ejection fraction, myocardial remodeling.

Relationships and Activities: not.

Study ID: DRKS00017846

Bolotova E. V. ORCID: 0000-0001-6257-354X, Trembach V. V.* ORCID: 0000-0002-1463-2610, Dudnikova A. V. ORCID: 0000-0003-261-7831.

*Corresponding author:
rahill_de_novo@mail.ru

Received: 22/01-2020

Revision Received: 17/03-2020

Accepted: 17/03-2020

For citation: Bolotova E. V., Trembach V. V., Dudnikova A. V. The effect of native vitamin D therapy on echocardiographic parameters of patients with chronic obstructive pulmonary disease and early-stage chronic kidney disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2434. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2434

КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, УИ — ударный индекс, УО — ударный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭхоКГ — эхокардиография, Е/А — соотношение скоростей раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения ЛЖ, IVRT — время изоволюмического расслабления, EVITA — Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome.

Введение

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается как заболевание с высокой коморбидностью и значимыми системными проявлениями, важную роль среди которых отводят заболеваниям сердечно-сосудистой системы, как одной из основных причин летальности данной группы пациентов [1]. В работах последних лет выявлена высокая частота сочетания ХОБЛ с дисфункцией почек [2]. Ряд исследований доказывает, что сердечно-сосудистый риск у данной группы пациентов значимо превышает таковой в общей популяции и обуславливает высокую долю летальности и инвалидизации пациентов с ХОБЛ [2, 3]. Согласно современным данным, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² является независимым предиктором сердечно-сосудистого риска [4]. Вместе с тем, пациенты даже с незначительными снижениями СКФ также относятся к группе повышенного сердечно-сосудистого риска, 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 [3, 4]. В публикациях последних лет широко обсуждаются плейотропные эффекты витамина Д, и в настоящее время накоплена обширная база фундаментальных работ, свидетельствующая о его кардиопротективном эффекте, однако не все исследования его подтверждают. Большинство авторов ссылаются на отсутствие клинических рекомендаций по режимам и схемам дозирования препаратов витамина Д, позволяющим данные эффекты реализовать [5]. Кроме того, включение в исследование пациентов с исходно высокими значениями уровня витамина Д и отсутствие контроля его значений на фоне про-

водимой терапии, рекомендованное правилами проведения исследований с нутриентами, также снижают вероятность выявления патофизиологических эффектов препарата [5, 6]. В настоящее время отсутствуют работы, оценивающие влияние дефицита витамина Д на ремоделирование миокарда у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек. Традиционное представление о возможностях эхокардиографии (ЭхоКГ) при ХОБЛ сводится к выявлению и оценке дисфункции правых отделов сердца, определению признаков и степени выраженности легочной гипертензии. Вместе с тем, изучение диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) является не менее важным аспектом, что следует учитывать при диагностике развития процессов ремоделирования и диастолической сердечной недостаточности, ухудшающей контроль над ХОБЛ и прогноз для пациентов. С учетом вышеизложенного целью работы стала оценка динамики основных ЭхоКГ параметров у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек на фоне достижения и поддержания целевого уровня витамина Д в течение 12 мес.

Материал и методы

В исследование включены 264 пациента, находившихся на обследовании и лечении в ГБУЗ «ККБ № 2» г. Краснодара. В основную группу вошли 135 больных ХОБЛ (GOLD 2-4): мужчины (средний возраст — $72,2 \pm 3,8$ лет). ХОБЛ средней степени тяжести (GOLD 2) — 51,8% ($n=70$) пациентов, ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой течения (GOLD 3,4) — 48,2% ($n=65$) пациентов. Пациенты распределены на 4 группы в зависимости от значений объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и уровня витамина Д: 1-я группа — 36 пациентов с ОФВ₁ $\geq 50\%$ и уровнем витамина Д ≥ 20 нг/мл, 2-я — 32 пациента с ОФВ₁ $\geq 50\%$ и уровнем витамина Д < 20 нг/мл, 3-я — 28 пациентов с ОФВ₁ $< 50\%$ и уровнем витамина Д

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной и контрольной групп на этапе включения в исследование (n=264)

Показатель	1о группа/ 1к группа	2о группа/ 2к группа	3о группа/ 3к группа	4о группа/ 4к группа	Значение p
ОФВ ₁ , %	72 (62-77)/ 74 (67-76)	52 (51-56)/ 53 (49-59)	46 (32-48)/ 44 (31-47)	40 (38-47)/ 37 (35-49)	p _{1о-2о} =0,005 p _{2о-3о} =0,001 p _{1к-2к} =0,009 p _{2к-3к} =0,015
Обострения ХОБЛ, количество/год	1 (0-1)/1 (0-1)	1 (1-2)/1 (1-2)	2 (1-3)/2 (1-3)	3 (3-4)/3 (2-4)	p _{3о-4о} =0,002 p _{2о-3о} =0,026 p _{1о-2о} =0,031 p _{1к-2к} =0,034 p _{2к-3к} =0,031 p _{3к-4к} =0,003
ИМТ, кг/м ²	29,3 (27,1-37,5)/ 31,2 (24,9-35,1)	26,3 (25,4-28,6)/ 27,2 (24,3-29,7)	24,5 (21,5-27,1)/ 23,7 (21,8-28,2)	21,6 (20,9-26,8)/ 20,6 (19,8-25,8)	p _{3о-4о} =0,031 p _{2о-3о} =0,034 p _{3к-4к} =0,042 p _{2к-3к} =0,027
ИКЧ, пачка/лет	10 (5-23)/ 12 (5-27)	18 (11-27)/ 20 (10-25)	30 (18-38)/ 32 (18-34)	34 (21-38)/ 36 (19-39)	p _{2о-3о} =0,007 p _{2к-3к} =0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76 (78-69)/ 77 (81-67)	72 (76-62)/ 71 (60-74)	69 (63-75)/ 69 (60-72)	62 (60-73)/ 64 (60-78)	p _{3о-4о} =0,021 p _{2о-3о} =0,031 p _{3к-4к} =0,009
Витамин Д, нг/мл	25 (20-26)/ 23 (20-25)	13 (9-18)/ 12 (8-19)	24 (22-25)/ 25 (21-27)	11 (5-14)/ 12 (6-15)	p _{1о-2о} =0,001 p _{3о-4о} =0,001 p _{1к-2к} =0,001 p _{3к-4к} =0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,38 (2,34-2,46)/ 2,37 (2,30-2,45)	2,4 (2,39-2,51)/ 2,38 (2,36-2,49)	2,37 (2,36-2,41)/ 2,36 (2,35-2,41)	2,36 (2,31-2,45)/ 2,36 (2,30-2,45)	нд
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,21 (1,18-1,25)/ 1,20 (1,17-1,25)	1,19 (1,17-1,23)/ 1,19 (1,15-1,24)	1,20 (1,19-1,21)/ 1,21 (1,19-1,22)	1,22 (1,17-1,26)/ 1,22 (1,16-1,26)	нд
ПТГ, пг/мл	65 (64-68)/ 65 (63-68)	69 (68-70)/ 69 (68-71)	62 (55-67)/ 63 (57-68)	76 (68-79)/ 74 (68-79)	p _{1о-2о} =0,019 p _{3о-4о} =0,001 p _{2о-4о} =0,001 p _{1к-2к} =0,029 p _{3к-4к} =0,001 p _{2к-4к} =0,001
Шкала САТ, баллы	19 (16-22)/ 19 (15-23)	22 (18-27)/ 21 (15-26)	24 (22-29)/ 23 (22-29)	28 (24-34)/ 28 (26-32)	p _{3о-4о} =0,024 p _{2о-4о} =0,001 p _{3к-4к} =0,034 p _{2к-4к} =0,001
mMRS, баллы	2 (0-2)/2 (0-2)	2 (1-2)/2 (1-2)	2 (2-3)/2 (2-3)	3 (2-4)/3 (2-4)	p _{1о-2о} =0,031 p _{3о-4о} =0,039 p _{2о-4о} =0,001 p _{1к-2к} =0,024 p _{3к-4к} =0,042 p _{2к-4к} =0,001

Примечание: нд — недостоверно, ИМТ — индекс массы тела, ИКЧ — индекс курящего человека, ПТГ — паратиреоидный гормон, шкала САТ — COPD Assessment Test, mMRS — The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale.

≥20 нг/мл и 4-я группа — 33 пациента с ОФВ₁ <50% и уровнем витамина Д <20 нг/мл. Группу контроля составили 136 больных ХОБЛ, в т.ч. с ХОБЛ среднетяжелого течения (GOLD 2) — 52,7% (n=68) пациентов, ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (GOLD 3,4) — 47,2% (n=61). Пациенты группы контроля были также разделены на 4 группы: 1-я группа включила 36 пациентов с ОФВ₁ ≥50% и уровнем витамина Д ≥20 нг/мл, 2-я — 32 пациента с ОФВ₁ ≥50% и уровнем витамина Д <20 нг/мл, 3-я — 28 пациентов с ОФВ₁ <50% и уровнем витамина Д ≥20 нг/мл и 4-я группа — 33 пациента с ОФВ₁ <50% и уровнем

витамина Д <20 нг/мл. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD 2014 (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2014) [1]. Помимо общеклинических исследований было проведено исследование уровня витамина Д. Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 1. СКФ вычисляли по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), диагноз хронической болезни почек (ХБП) устанавливали в соответствии с рекомендациями KDIGO 2013 [7]. У всех пациентов была диагно-

Динамика показателей ремоделирования левых отделов сердца в основной группе через 12 мес. терапии, n=135

	Группа 1о, n=36	Группа 2о, n=34	Группа 3о, n=31	Группа 4о, n=34	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p _{mg}
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, ФВ ЛЖ, %	1,50±0,05	2,09±0,10	2,01±0,10	1,47±0,10	0,011	0,021	0,002
Δ, УО, %	2,8±0,07	3,2±0,11	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, ЛП, %	-1,4±0,01	-1,9±0,11	-2,1±0,30	-1,1±0,13	0,005	0,031	0,026

Примечание: p_{mg} (p multigroup) — критерий множественного межгруппового сравнения.

стирована ХБП 1-2 стадии (СКФ >60 мл/мин/1,73 м²), в качестве маркеров повреждения почек у 80% (n=108) пациентов основной группы и 76,7% (n=99) пациентов контрольной группы зафиксировали уровни альбуминурии, соответствующие стадиям А2, А3 по классификации KDIGO 2013 [7]. Всем пациентам проведена ЭхоКГ датчиком 2,5-4,7 МГц на аппарате Toshiba Xario (Япония) до начала лечения неактивной формой витамина Д и после достижения целевого уровня через 12 мес. от начала лечения.

Всем пациентам был назначен прием препарата неактивного витамина Д (Аквдетрим, MEDANA PHARMA, Польша) согласно рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов [8]. Дефицит витамина Д был определен как значение уровня витамина Д <20 нг/мл, недостаточность — значение ≥20 и <30 нг/мл [8]. Точкой отсечения уровня витамина Д, соответствующей минимальному сердечно-сосудистому риску у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ХБП 1-2 стадии, стало значение витамина Д >34,3 нг/мл, данный уровень был рассчитан авторами в предыдущем исследовании [9]. Расчет времени приема насыщающей дозы препарата (7000 МЕ) в основной группе также проведен с использованием разработанного авторами калькулятора с учетом факторов риска снижения уровня витамина Д [10]. Далее пациенты основной группы были переведены на прием поддерживающей дозы (2000 МЕ) препарата. Контроль в крови уровня витамина Д, ионизированного кальция, фосфора, паратиреоидного гормона проводили 1 раз в 12 нед. до 12-го мес. исследования. На 48 нед. приема поддерживающей дозы (2000 МЕ) препарата витамина Д в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3,4) и дефицитом витамина Д из-за полученного снижения уровня витамина Д ниже целевых значений проведен повторный расчет времени приема насыщающей дозы посредством разработанного авторами калькулятора [10].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. 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 2015г, протокол № 39).

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы “Excel 2013”, пакета прикладных программ “MedCalcforWindows” (версия 17,4). Различия между группами определяли с использованием критерия Манна-Уитни для непараметрического распределения, t-критерия Стьюдента для параметрического распределения, критерия χ² Пирсона для качествен-

ных показателей. Для сравнения ≥3 показателей использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. 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.

Результаты

До начала лечения пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по основным параметрам структурной перестройки миокарда и частоте различных вариантов геометрических моделей. Анализ динамики показателей ремоделирования левых отделов сердца в основной группе представлен в таблице 2. Во всех подгруппах основной группы выявлено статистически значимое увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (p<0,05). Статистически значимое уменьшение конечного систолического размера (КСР), средних размеров левого предсердия (ЛП), увеличение показателей ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ) обнаружено в группах со среднетяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д. Статистически значимо более частая нормализация геометрии ЛЖ была выявлена в основной группе: подгруппах со среднетяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д, а также тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д — 17,6% и 22,6% vs 0% и 3,2%, соответственно (p_{mg}=0,024). В группе контроля через 12 мес. статистически значимых изменений анализируемых показателей обнаружено не было (таблица 3).

При анализе структурно-функциональных параметров правых отделов сердца выявлены общие для обеих групп закономерности: у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ линейные размеры правого предсердия (ПП) были статистически значимо выше, чем у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ как в основной группе (p=0,003), так и в контрольной группе (p=0,007). Выявлены положительные корреляции

Таблица 3

Динамика показателей ремоделирования левых отделов сердца в контрольной группе через 12 мес. терапии, n=129

	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, 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, 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, ЛП, %	-1,0±0,01	-1,2±0,17	-1,3±0,1	-0,9±0,10	0,031	0,028	0,021

Примечание: P_{mg} (p multigroup) — критерий множественного межгруппового сравнения.

Таблица 4

ЭхоКГ параметры диастолической функции ЛЖ у пациентов основной группы после окончания терапии, n=135

	Группа 1о, n=36	Группа 2о, n=34	Группа 3о, n=31	Группа 4о, n=34	P _{mg}
ΔE/A, %	0,88±0,12	0,82±0,10	0,79±0,09	0,77±0,07	0,001
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	0,002

Примечание: P_{mg} (p multigroup) — критерий множественного межгруппового сравнения.

средней силы между размером ПП и уровнем систолического давления в легочной артерии (СДЛА) ($r_{\text{осн.}}=0,59$, $p=0,002$, $r_{\text{контр.}}=0,62$; $p=0,009$), размером правого желудочка (ПЖ) в диастолу ($r_{\text{осн.}}=0,42$, $p=0,041$, $r_{\text{контр.}}=0,53$; $p=0,035$), выраженностью симптомов по шкале mMRC ($r_{\text{осн.}}=0,64$, $p=0,042$, $r_{\text{контр.}}=0,60$, $p=0,031$), шкале CAT (COPD Assessment Test) ($r_{\text{осн.}}=0,37$, $p=0,032$, $r_{\text{контр.}}=0,59$, $p=0,022$), частотой обострений ($r_{\text{осн.}}=0,54$, $p=0,021$, $r_{\text{контр.}}=0,50$, $p=0,039$). Увеличение толщины передней стенки ПЖ (>5 мм) наблюдалось у 20,7% (28) пациентов основной группы, 23,3% (30) пациентов контрольной группы ($p=0,729$). Толщина передней стенки ПЖ в среднем составила 6,2±0,07 мм в основной группе, 6,4±0,09 мм в контрольной группе, этот показатель статистически не различался между группами с различной тяжестью течения ХОБЛ и уровнем витамина Д ($r_{\text{осн.}}=0,061$, $r_{\text{контр.}}=0,092$). Частота гипертрофии передней стенки ПЖ в сочетании с дилатацией ПЖ встречалась у 32,6% пациентов в основной группе, в 37,2% случаев в контрольной группе. Толщина передней стенки ПЖ увеличивалась по мере прогрессирования заболевания, что подтверждается статистически значимыми корреляционными взаимосвязями этого показателя с величиной ОФВ₁ ($r_{\text{осн.}}=-0,31$, $p=0,032$, $r_{\text{контр.}}=0,34$, $p=0,041$), уровнем СДЛА ($r_{\text{осн.}}=0,37$, $p=0,041$, $r_{\text{контр.}}=0,36$, $p=0,028$), величиной SpO₂ ($r_{\text{осн.}}=-0,41$, $p=0,031$, $r_{\text{контр.}}=0,44$, $p=0,024$).

В группах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д, а также тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ увеличилось статистически значимо в большей сте-

пени, чем в группах пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д ($p<0,05$) (таблица 4). Корреляционный анализ выявил статистически значимую среднюю силу положительную взаимосвязь между индексом массы миокарда ЛЖ и соотношением скоростей раннего (пик E) и позднего (пик A) диастолического наполнения ЛЖ (E/A) ($r_{\text{осн.}}=0,52$; $p=0,001$, $r_{\text{контр.}}=0,50$, $p=0,004$) и отрицательную среднюю силу связь со временем изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ ($r_{\text{осн.}}=-0,51$; $p=0,004$, $r_{\text{контр.}}=0,51$, $p=0,021$). Обнаружена статистически значимая средняя сила положительная корреляция между индексом массы миокарда ЛЖ и толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу ($r_{\text{осн.}}=0,52$; $p=0,002$, $r_{\text{контр.}}=0,57$, $p=0,008$) и относительной толщиной стенки ЛЖ ($r_{\text{осн.}}=0,63$; $p=0,001$, $r_{\text{контр.}}=0,59$, $p=0,002$).

В основной группе у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ и различным уровнем витамина Д по сравнению с группами пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и различным уровнем витамина Д было обнаружено статистически значимое снижение IVRT ЛЖ и времени замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) ($p<0,05$). На фоне терапии витамином Д в основной группе отмечена положительная динамика показателей трансмитрального диастолического потока 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 и недостаточностью витамина

Таблица 5

ЭхоКГ параметры диастолической функции ЛЖ
у пациентов контрольной группы после окончания терапии, n=129

	Группа 1к, n=36	Группа 2к, n=32	Группа 3к, n=28	Группа 4к, n=33	p_{mg}
$\Delta E/A$, %	0,21±0,04	0,31±0,04	0,41±0,10	0,31±0,17	0,021
$\Delta IVRT$, %	-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

Примечание: p_{mg} (p multigroup) — критерий множественного межгруппового сравнения.

Таблица 6

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

	Группа 1о, n=36	Группа 2о, n=34	Группа 3о, n=31	Группа 4о, n=34	p_{mg}
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, усл. ед.	40,4±3,7	39,4±4,5	38,4±3,1	37,3±3,3	0,715

Примечание: ДПЖ — давление в ПЖ, ТПСПЖ — толщина передней стенки ПЖ, ЛА — легочная артерия, Етк — максимальная скорость кровотока диастолического наполнения ПЖ, Атк — скорость кровотока позднего диастолического наполнения ПЖ, Етк/Атк — отношение скоростей кровотока.

Таблица 7

Динамика уровня витамина Д на этапе включения
в исследование и после его окончания в основной и контрольной группах (n=264)

	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
На этапе включения	25 (20-26)	13 (9-18)	24 (22-25)	11 (5-14)	23 (20-25)	12 (8-19)	25 (21-27)	12 (6-15)
На этапе окончания	36 (35-41)	33 (32-36)	34 (31-36)	32 (31-33)	28 (21-29)	21 (18-24)	27 (25-27)	16 (14-21)
Значение p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,026	0,021	0,039	0,052

Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д ($p_{1-2}=0,010$, $p_{1-4}=0,003$, $p_{3-4}=0,003$, $p_{3-1}=0,004$, $p_{mg}=0,002$).

В контрольной группе статистически значимых изменений параметров диастолической дисфункции выявлено не было, не было получено достоверной разницы при межгрупповом сравнении как продольного, так и поперечного сечения (таблица 5).

Анализ динамики показателей спектра легочного венозного потока выявил увеличение соотношения систолической и диастолической антеградных волн спектра легочных вен (S/D), в основной группе ($p<0,05$). Статистически значимые различия были получены у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д, а также тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д по сравнению с пациентами групп со среднетяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д и тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д ($p_{1-2}=0,020$, $p_{1-4}=0,030$, $p_{3-4}=0,002$, $p_{3-1}=0,045$, $p_{mg}=0,001$).

После терапии препаратами витамина Д анализ типа диастолической дисфункции ЛЖ в основной группе выявил более частую нормализацию диастолической функции в группах пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д — 0% vs 19,3% ($p=0,024$) и его дефицитом — 17,6% vs 0% пациентов ($p=0,024$), имеющих исходно I и II тип диастолической дисфункции ЛЖ.

В основной группе была выявлена тенденция к меньшему приросту СДЛА у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина Д относительно группы пациентов со сравнимыми показателями тяжести течения ХОБЛ и недостаточностью витамина Д ($p=0,021$) и группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ и недостаточностью витамина Д относительно пациентов со сравнимыми показателями тяжести течения ХОБЛ и дефицитом витамина Д ($p=0,034$) (таблица 6). В контрольной группе изменений в структурно-функциональных параметрах правых отделов сердца выявлено не было.

После окончания терапии во всех подгруппах основной группы был выявлен статистически зна-

чимый прирост уровня витамина Д. В контрольной группе уровень витамина Д также увеличился, но ни в одной из подгрупп не достиг целевого значения (таблица 7).

Обсуждение

Результаты, полученные в настоящем исследовании, продемонстрировали улучшение показателей ремоделирования миокарда у исследуемой группы больных. Согласно современным данным, дефицит витамина Д может способствовать ремоделированию через 2 основных пути. В первую очередь, привести к дисфункции кардиомиоцитов, вмещиваясь в транспорт Ca^{2+} , создавая состояние внутриклеточной перегрузки кальцием, которое отрицательно влияет как на сокращение, так и на расслабление миоцитов [11]. Во-вторых, может способствовать гипертрофии кардиомиоцитов, интерстициальному воспалению и фиброзу путем стойкой нейрогормональной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая в значительной степени способствует ухудшению сердечной функции [11]. В недавно проведенных исследованиях было показано, что дефицит витамина Д усиливает активность РААС, в то время как добавление витамина Д, по-видимому, снижает синтез ренина и активность ренина плазмы [11].

На сегодняшний день возможность влияния витамина Д на процессы ремоделирования остается спорной, поскольку в ряде исследований этот факт не нашел своего подтверждения. Однако, безусловно, доказано снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП, получающих терапию данным микронутриентом, что актуально для представленного исследования [12]. По-видимому, имеют значение следующие два фактора: почка является местом превращения витамина Д в его активную форму и участвует в регуляции артериального давления. Показано, что прием витамина Д пациентами, страдающими хроническими заболеваниями почек, снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов [12]. Так, в одной из недавних работ установлена взаимосвязь между уровнем витамина Д в плазме крови и компонентами РААС [13]. В экспериментальных работах на лабораторных животных было продемонстрировано увеличение активности РААС при блокаде рецепторов витамина Д, что, в свою очередь, приводило к утяжелению артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда, повышенному потреблению воды, задержке натрия, повышению активности металлопротеиназ, способствуя, тем самым,

ремоделированию миокарда [13]. Исследование EVITA (Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome) показало, что в подгруппе пациентов >50 лет с хронической сердечной недостаточностью прием препаратов витамина Д в течение 12 мес. сопровождался увеличением ФВ ЛЖ на 2,73% [14]. Аналогичные данные были получены в работе Aghajani H, et al. (2017), где было выявлено снижение показателей функции ЛЖ по данным доплер-ЭхоКГ у пациентов с дефицитом витамина Д [15]. Следует отметить, что прирост ФВ ЛЖ в данной работе был менее выражен, относительно результатов исследования EVITA, что, возможно, связано с более тяжелой коморбидностью больных ХОБЛ. В работе Chacko S, et al. (2016), продемонстрировано замедление увеличения объема ЛП у мужчин, получавших в течение 12 мес. терапию витамином Д, относительно группы пациентов, получавших плацебо, что также согласуется с результатами представленного исследования [16].

Таким образом, исследование показывает, что у больных ХОБЛ адаптация левых отделов сердца идет параллельно правым. Ремоделирование ЛЖ служит общим финальным патофизиологическим звеном, приводящим к хронической сердечной недостаточности, а добавление витамина Д ингибирует ремоделирование миокарда у больных ХОБЛ с начальными стадиями дисфункции почек, тем самым улучшая прогноз в этой группе пациентов.

Заключение

У больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП поддержание уровня витамина Д >34,3 нг/мл в течение 12 мес. ассоциировано с увеличением ФВ ЛЖ.

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 на фоне поддержания целевых значений уровня витамина Д в течение 12 мес. выявлено статистически значимое уменьшение КСР, средних размеров ЛП, увеличение показателей УО, УИ, нормализация геометрии ЛЖ.

На фоне поддержания целевых уровней витамина Д нормализация диастолической функции ЛЖ статистически значимо чаще регистрируется в группах пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ (GOLD 3,4) в сочетании с дисфункцией почек и дефицитом/недостаточностью витамина Д.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. 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-diagnosis-management-prevention-copd>.
2. Bolotova EV, Dudnikova AV. Renal dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: comorbidity issues. Monograph. Krasnodar: Ekoinvest, 2018; 148 p. (In Russ.) Болотова Е.В., Дудникова А.В. Дисфункция почек у больных хронической обструктивной болезнью легких: вопросы коморбидности. Монография. Краснодар: Экоинвест, 2018. 148 с. ISBN: 978-94215-402-8.
3. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2017;70(2):128-34. doi:10.1016/j.jjcc.2017.03.001.
4. Moiseev VS, Muhin NA, Muhin AV, et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *Clinical nephrology*. 2014;2:4-29. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Мухин А.В и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Клиническая нефрология*. 2014;2:4-29.
5. Hussien NI, El-Wakeel HS, Souror SM, et al. Alleviation of cardiac mitochondrial dysfunction and oxidative stress underlies the protective effect of vitamin D in chronic stress-induced cardiac dysfunction in rats. *Gen Physiol Biophys*. 2019;38(1):51-61. doi:10.4149/gpb_2018036.
6. Heaney RP. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev*. 2014;72:48-54. doi:10.1111/nure.12090.
7. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;84(3 Suppl.):622-3. doi:10.1038/kisup.2012.37.
8. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZHE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.) 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. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(4):60-84.
9. Bolotova EV, Yavlyanskaya VV, Dudnikova AV. Predicting of the risk of major cardiovascular events developing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with renal dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(3):75-80. (In Russ.) Болотова Е.В., Являнская В.В., Дудникова А.В. Прогнозирование риска развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с дисфункцией почек. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(3):75-80. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-75-80.
10. Bolotova EV, Yavlyanskaya VV. Svidetel'stvo o registracii programmy dlya EVM № 2019612850. System for calculating the time to reach the target level of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of renal dysfunction. Published 01.03.2019. RU 2019612850. (In Russ.) Программа для ЭВМ "Система расчета времени достижения целевого уровня витамина D у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек". Опубликовано 01.03.2019. RU 2019612850.
11. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):745-54. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0237.
12. Kumar V, Yadav AK, Singhal M, et al. Vascular function and cholecalciferol supplementation in CKD: A self-controlled case series. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jun;180:19-22. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.01.001.
13. Tamayo M, Martin-Nunes L, Val-Blasco A, et al. Calcitriol, the Bioactive Metabolite of Vitamin D, Increases Ventricular K+ Currents in Isolated Mouse Cardiomyocytes. *Front Physiol*. 2018;9:1186. doi:10.3389/fphys.2018.01186.
14. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, et al. Vitamin D supplementation of 4000 IU daily and cardiac function in patients with advanced heart failure: The EVITA trial. *Int J Cardiol*. 2019;280:117-23. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.027.
15. Aghajani H, Faal M, Hosseinsabet A. Evaluation of longitudinal left ventricular function in patients with coronary artery ectasia and vitamin D deficiency by 2D speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2017;34(3):397-406. doi:10.1111/echo.13467.
16. Chacko SJ, Pauwaa S, Barengolts E, et al. Vitamin D Attenuates Left Atrial Volume Changes in African American Males with Obesity and Prediabetes. *Echocardiography*. 2016;33(5):681-5. doi:10.1111/echo.13159.