

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 значительно 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 обшечлинических 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-

Таблица 2

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 рекомендациям 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 $6,2\pm0,07$ мм в основной группе, $6,4\pm0,09$ мм в контрольной группе, этот показатель статистически не различался между группами с различной тяжестью течения ХОБЛ и уровнем витамина Д ($r_{\text{осн.}}=0,061$, $p_{\text{контр.}}=0,092$). 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 среднюю силу 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}
ΔЕ/А, %	0,21±0,04	0,31±0,04	0,41±0,10	0,31±0,17	0,021
ΔIVRT, %	-2,2±0,4	-2,4±0,5	-3,4±0,4	-1,9±0,4	0,035
ΔDT, %	-3,0±0,4	-5,1±1,0	-5,0±0,7	-3,1±0,6	0,084

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, ТПСЖ, %	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, ТПСЖ — 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, вмешиваясь 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 calciferol 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.