

# Прогнозирование риска развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с дисфункцией почек

Болотова Е. В.<sup>1</sup>, Являнская В. В.<sup>1,2</sup>, Дудникова А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Краснодар;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края. Краснодар, Россия

**Цель.** Определение независимых предикторов больших кардиоваскулярных событий (БКВС) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек (ХБП).

**Материал и методы.** В исследование включены 279 пациентов с ХОБЛ 2-4 степени тяжести согласно классификации GOLD 2014г. На первом этапе у всех пациентов находили потенциальные факторы риска БКВС и определяли уровень витамина Д (25(ОН)Д). Через 12 мес. у всех пациентов собирали анамнез БКВС. Пациенты были разделены на 2 группы: имевшие БКВС в течение предшествующих 12 мес., и без них. Факторы риска развития БКВС, достоверно различающиеся между двумя группами по результатам унивариантного анализа далее последовательно включали в логистическую регрессию для определения достоверных независимых предикторов БКВС. Для определения переменных проводили ROC-анализ с целью выявления прогностической точки отсечения.

**Результаты.** Группу пациентов, перенесших БКВС, составили 37 человек, у которых были зафиксированы 40 БКВС. Из регистрируемых показателей у больных ХОБЛ в сочетании с ранней стадией ХБП достоверно вносили вклад в развитие БКВС, уровень витамина Д, частота обострений за предшествующие 12 мес., скорость клубочковой фильтрации (СКФ), сумма баллов по шкале PROCAM. Для

построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации определен как  $R^2=0,76$ , критерий Хосмера-Лемешова =0,8. Площадь под кривой для модели =0,95. По результатам ROC-анализа установлено, что независимыми предикторами развития БКВС в 12-месячный срок у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП являются: сумма баллов по шкале PROCAM >56, частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес. >2, СКФ <80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень витамина Д <34,3 нг/мл.

**Заключение.** Независимыми предикторами развития БКВС в 12-месячный срок у пациентов с ХОБЛ и ранними стадиями ХБП являются: сумма баллов по шкале PROCAM >56, частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес. >2, СКФ <80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень витамина Д <34,3 нг/мл.

**Ключевые слова:** витамин Д, кардиоваскулярный риск.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):75–80  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-75-80>

Поступила 28/02-2018

Рецензия получена 28/03-2018

Принята к публикации 05/10-2018



## Predicting of the risk of major cardiovascular events developing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with renal dysfunction

Bolotova E. V.<sup>1</sup>, Yavlyanskaya V. V.<sup>1,2</sup>, Dudnikova A. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University. Krasnodar; <sup>2</sup>Regional Clinical Hospital № 2. Krasnodar, Russia

**Aim.** To identify the independent predictors of major cardiovascular events (MCVE) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with the early stages of chronic kidney disease (CKD).

**Material and methods.** The study included 279 patients with GOLD 20142-4 severity COPD. At the first stage, we surveyed the potential risk factors for MCVE and the level of 25-OH vitamin D. After 12 months, all patients had a history of MCVE. Patients were divided into 2 groups: those who had MCVE during the previous 12 months, and without them. The risk factors for the development of MCVE, significantly differing between the two groups according to the results of a univariate analysis, were included in the logistic regression to determine reliable independent predictors of MCVE. We also studied ROC curve to identify the prognostic cut-off point.

**Results.** The group of patients who had MCVE consisted of 37 people with 40 MCVE cases. In patients with COPD in combination with the early stage of CKD, the level of vitamin D, the frequency of exacerbations in the preceding 12 months, the glomerular filtration rate (GFR), the score of PROCAM scale significantly influence to the development of MCVE. For the constructed regression equation, the determination coefficient is defined as  $R^2=0,76$ , Hosmer-Lemeshov criterion =0,8. The area under the curve for the model =0,95. According to the results of the ROC analysis, it was found that independent predictors of MCVE in a 12-month period in patients with COPD and CKD (early stages) are: the sum of PROCAM scale points >56, the frequency of COPD exacerbations for the previous 12 months >2, GFR <80 ml/min/1,73 м<sup>2</sup>, the level of vitamin D <34,3 ng/ml.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (918) 471-21-22

e-mail: rahill\_de\_novo@mail.ru

[Болотова Е. В. — д. м. н. профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-6257-354X, Являнская В. В. — <sup>1</sup>заочный аспирант кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, <sup>2</sup>врач-эндокринолог, терапевт, ORCID: 000-0002-1463-2610, Дудникова А. В. — к. м. н. врач-терапевт, функциональный диагност, ORCID: 000-0003-261-7831].

**Conclusion.** Independent predictors of MCVE in a 12-month period in patients with COPD and the early stages of CKD are: the score of the PROCAM scale >56, the frequency of exacerbations of COPD in the preceding 12 months >2, GFR <80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, the level of vitamin D <34,3 ng/ml.

**Key words:** vitamin D, cardiovascular risk.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):75–80  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-75-80>

Bolotova E. V. ORCID: 0000-0001-6257-354X, Yavlyanskaya V. V. ORCID: 0000-0002-1463-2610, Dudnikova A. V. ORCID: 000-0003-261-7831.

**Received:** 28/02-2018 **Revision Received:** 28/03-2018 **Accepted:** 05/10-2018

АГ — артериальная гипертензия, Ал/Кр — альбумин-креатининовое соотношение, БКВС — большие кардиоваскулярные события, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКЧ — индекс курящего человека, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, НРС — нарушение ритма сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — относительный риск, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, PROCAM — Prospective Cardiovascular Munster Study.

## Введение

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается не только как прогрессирующее бронхолегочное заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, но и как нозологическая единица со значимыми системными проявлениями и выраженной коморбидностью, важную роль среди которых отводят заболеваниям сердечно-сосудистой системы [1]. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения от 2016г, ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и ХОБЛ — основные причины смертности в мире [2]. Помимо основных предикторов развития острых кардиоваскулярных событий, в настоящее время широко обсуждается ассоциация ХОБЛ и хронической болезни почек (ХБП), достигающая по разным данным 22-52%, и являющаяся еще одним предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов этой группы [3]. Наибольший научно-практический интерес представляет группа больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП, риск развития острых кардиоваскулярных событий у которых изучен недостаточно.

В связи с изложенным, целью представленного исследования явилось определение независимых предикторов больших кардиоваскулярных событий (БКВС) у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП.

## Материал и методы

В исследование включены 279 пациентов с ХОБЛ 2-4 степени тяжести согласно классификации GOLD 2014 (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2014): 72,8% мужчин, средний возраст 70,1±5,9 лет, средний стаж болезни 18,1±6,9 лет, 27,2% женщин, средний возраст 68,5±7,2 лет, средний стаж болезни 18,5±4,9 лет, лечившихся в пульмонологических отделениях стационара и поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» г. Краснодара. Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с рекомендациями GOLD 2014 [1]. У всех пациентов была диагностирована ХБП 1-2 стадий согласно рекомендациям Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2013г [4].

На первом этапе исследования у всех пациентов помимо общеклинических данных в качестве потенциальных факторов риска БКВС определяли уровень витамина Д (25(ОН)Д), общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛВП), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ), уровень С-реактивного белка (СРБ), рассчитывали альбумин/креатининовое соотношение (Ал/Кр) в разовой утренней порции мочи, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (кг/м<sup>2</sup>), определяли объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>), учитывали частоту обострений за предшествующие 12 мес., анамнез сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ), статуса курения, рассчитывали индекс курящего человека (ИКЧ) по формуле: число сигарет, выкуриваемых в день • стаж курения (в годах)/20, суммарный балл по шкале PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) посредством компьютерной программы CERCA (Coronary Events Risk Calculator). Критериями исключения являлись острые инфекционные заболевания, активный гепатит и декомпенсированный цирроз печени; острый инфаркт миокарда, аутоиммунные заболевания почек, онкологические заболевания, любые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, отказ от участия в исследовании, госпитализации по поводу острой хирургической, острой инфекционной патологии, летальный исход по причине, не входящей в рамки БКВС (пациентов, подпадающих под данную категорию, в исследовании выявлено не было).

На втором этапе исследования через 12 мес. у всех пациентов собирали анамнез БКВС: гипертонический криз, потребовавший медицинского вмешательства; нарушения ритма сердца (НРС), не купированные на догоспитальном этапе; ОНМК и транзиторная ишемическая атака (ТИА); острый коронарный синдром (ОКС), тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА). БКВС регистрировали по результатам предоставленной медицинской документации. Пациенты были разделены на 2 группы: имевшие БКВС в течение предшествующих 12 мес. и без них. 55,6% (n=155) пациентов на момент включения в исследование и на его протяжении в течение года принимали препараты неактивного витамина Д в средней суточной дозе 1733,3МЕ (1500-2000МЕ), 56,2% (n=157) получали гиполипидемическую терапию статинами (аторвастатин в среднесуточной дозе 16,5±4,9 мг, розувастатин 7,2±2,5 мг/сут.). Среди пациентов с подтвержденной по результатам предоставленной медицинской докумен-

тации ИБС статины получали 25,8% (n=104), среди пациентов с цереброваскулярными заболеваниями гипохлипидемическую терапию получали 56,3% (n=64) пациента.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы “Excel 2013”, пакета прикладных программ “MedCalcforWindows” (версия 17,4). Оценка распределения производилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение) при параметрическом распределении, а также медианы и интерквартильных интервалов (Ме (p25-p75)) при непараметрическом распределении; для качественных признаков в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок. Факторы риска развития БКВС, достоверно различающиеся между двумя группами по результатам унивариантного анализа ( $p < 0,05$ ) с использованием критерия Манна-Уитни для непараметрического распределения, t-критерия Стьюдента для параметрического распределения, критерия  $\chi^2$  Пирсона для качественных показателей, далее последовательно включали в логистическую регрессию для определения достоверных независимых предикторов БКВС. Для выявленных переменных проводили ROC-анализ с целью определения прогностической точки отсечения.

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

## Результаты

ХОБЛ 2 степени тяжести диагностирована у 44,8% (n=125) пациентов, ХОБЛ 3 степени тяжести — у 49,5% (n=138), крайне тяжелая ХОБЛ — у 5,7% (n=16). В таблице 1 представлены исходные характеристики обследуемых пациентов.

Нормальные значения ИМТ имели 37,3% (n=104) больных ХОБЛ, дефицит массы тела — 5% (n=14), избыточную массу тела — 22,2% (n=62)

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ и ранними стадиями ХБП (n=279)

Показатель	Уровень (Ме[25p-75p])
ОФВ <sub>1</sub> , %	54 (37-70)
Обострения ХОБЛ, количество/год	1 (1-2)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,1 (23,25-32,1)
ЛВП, мг/дл	52,2 (41,2-63,8)
ЛНП, мг/дл	243,4 (199,1-270,5)
ТГ, ммоль/л	2,1 (1,8-2,4)
ИКЧ, пачка/лет	30 (5-45)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	82 (76-85)
Ал/Кр, мг/моль	2,2 (0,6-5,6)
ОХС, ммоль/л	5,7 (4,9-6,5)
Витамин Д, нг/мл	33,6 (17,8-36,8)
СРБ, мг/л	4,8 (2,2-11,9)
Баллы по шкале PROCAM	52 (49-64)

пациентов, ожирение 1 степени диагностировано у 24,7% (n=69) пациентов, ожирение 2 степени — у 5,4% (n=15), ожирение 3 степени — у 1,1% (n=3). У 51,6% (n=144) больных ХОБЛ выявлена гиперхолестеринемия. Показатели ЛНП >100 мг/дл зарегистрированы у большинства пациентов (97,5%). Нормальные значения ЛВП зарегистрированы менее чем у трети пациентов — 27,9% (n=78).

По результатам расчета Ал/Кр соотношения у 46,2% (n=129) пациентов зафиксированы диагностически значимые уровни альбуминурии, соответствующие стадиям А2, А3 (>3 мг/ммоль, KDIGO 2013). Выраженный дефицит витамина Д обнаружен у 8,2% (n=23) пациентов, дефицит витамина Д имел место у 25,1% (n=70), недостаточность витамина Д отмечена у 11,8% (n=33), адекватные уровни витамина Д имели место у 54,8% (n=153) пациентов. Значения СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> имели 5,7% (n=16) пациентов, СКФ 89-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 94,3% (n=263).

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с БКВС и без них (n=279)

Показатели	Группа БКВС, n=37	Группа без БКВС, n=242	Значение p
Возраст, лет	72,4 $\pm$ 2,4	61,9 $\pm$ 4,5	0,04*
ОФВ <sub>1</sub> , %	43,5 (35-51)	69,5 (61-75)	0,0012*
Обострения ХОБЛ раз/год	2 (2-4)	1 (1-2)	0,0001*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,8 (18,4-37,5)	28,1 (19,1-36,2)	0,875
ЛВП, мг/дл	44,5 (12,6-48,3)	64,1 (59,7-65,1)	0,014*
ЛНП, мг/дл	279 (223,7-290,7)	259 (193-270,7)	0,146
ТГ, ммоль/л	2,2 (2,1-2,3)	2,3 (2,2-2,4)	0,186
ИКЧ, пачка/лет	30 (15-61,2)	15 (9,3-30)	0,031*
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	74,8 (69,1-76,0)	82,1 (80,1-84,6)	0,001*
Ал/Кр, мг/моль	3,4 (0,4-6,3)	2,4 (2,4-6,3)	0,597
ОХС, ммоль/л	5,2 (4,8-7,1)	6,6 (4,9-7,1)	0,008*
Витамин Д, нг/мл	18,7 (14,7-28,5)	34,5 (33,6-35,9)	0,001*
СРБ, мг/л	3 (2,4-8,6)	3,8 (1,2-7,6)	0,678
Баллы по шкале PROCAM	68 (60,8-70,5)	52 (49-62)	0,001
СД, %	16,2	13,2	0,068
АГ, %	81,1	62	0,004
ИБС, %	56,7	64,9	0,061
Цереброваскулярные заболевания, %	35,1	30,6	0,581

Примечание: \* — статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), СД — сахарный диабет.

Таблица 3

Прогностическое значение факторов риска БКВС в логистическом регрессионном анализе

Факторы риска БКВС	$\beta$	ОШ (95% ДИ)	Тест Вальда	Значение p
Уровень витамина Д, нг/мл	-0,29	0,75 (0,6-0,9)	6,59	0,001*
Частота обострений ХОБЛ, раз/год	1,53	4,6 (1,59-13,4)	7,85	0,005*
Величина СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-0,27	0,76 (0,64-0,91)	8,9	0,003*
Баллы по шкале PROCAM	0,14	1,15 (1,1-1,3)	4,4	0,003*

Примечание: \* — статистически значимые различия (p<0,05).

Таблица 4

Чувствительность и специфичность предикторов БКВС

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

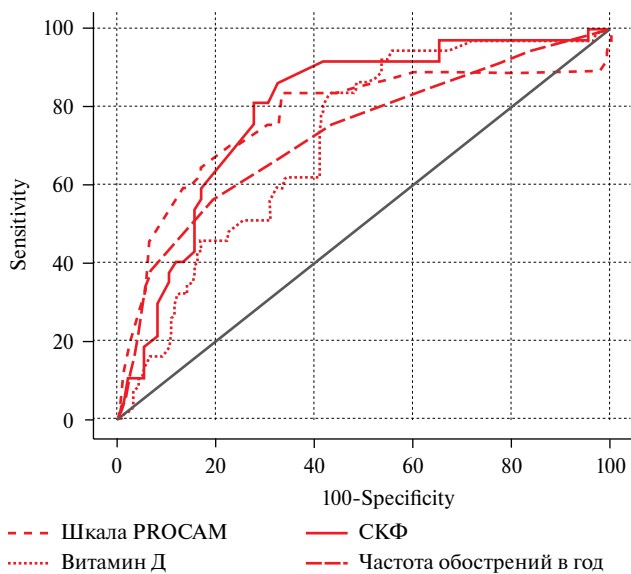


Рис. 1 ROC-кривые для факторов риска БКВС.

Суммарный балл по шкале PROCAM свидетельствовал о >40% вероятности риска развития осложнений ИБС в течение последующих 8 лет у 36,6% (n=102) пациентов с ХОБЛ и дисфункцией почек, 20-40% вероятность риска выявлена у 9,6% (n=27) пациентов, 10-20% риск — у 49,5% (n=138), 5-10% риск — у 3,2% (n=9), 2-5% риск — у 1,1% (n=3).

Через 12 мес. пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия и отсутствия БКВС за исследуемый период. Группу пациентов, перенесших БКВС, составили 37 человек, у которых были отмечены 40 БКВС. Гипертонический криз, потребовавший медицинского вмешательства, зарегистрирован у 27,5% пациентов, НРС, не купированное на догоспитальном этапе — у 17,5%, ОНМК и ТИА — у 15%, ОКС — у 20%, ТЭЛА — у 20%. Два БКВС, а именно сочетание гипертонического криза, потре-

бовавшего медицинского вмешательства, с ОКС, НРС, не купированном на догоспитальном этапе, и ТЭЛА были зарегистрированы у 3 (8,1%) пациентов. Результаты сравнительного анализа выявили достоверные различия между группами пациентов с БКВС и без них по ряду показателей (таблица 2).

Учитывая коллинеарность ОФВ<sub>1</sub> и частоты обострений (r=0,72, p=0,002), полученные межгрупповые различия, а также многофакторность шкалы PROCAM, в логистическую регрессию были включены следующие факторы: СКФ, уровень витамина Д, частота обострений за предшествующие 12 мес., ИКЧ, Ал/Кр, суммарный балл по шкале PROCAM. Метод логистической регрессии показал, что независимыми предикторами развития БКВС у больных ХОБЛ в сочетании с ранней стадией ХБП являются уровень витамина Д, частота обострений за предшествующие 12 мес., СКФ, сумма баллов по шкале PROCAM (таблица 3).

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации определен как R<sup>2</sup>=0,76, критерий Хосмера-Лемешова =0,8. Площадь под кривой для модели =0,95.

ROC-анализ переменных выявил точки отсечения для факторов риска БКВС (рисунок 1), чувствительность и специфичность (таблица 4). По результатам ROC-анализа установлено, что независимыми предикторами развития БКВС в 12-месячный срок у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями ХБП являются: сумма баллов по шкале PROCAM >56, частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес. >2, СКФ <80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень витамина Д <34,3 нг/мл.

## Обсуждение

Установленные данные о независимых предикторах развития БКВС у пациентов с ХОБЛ на ранних

стадиях ХБП согласуются с данными исследований, отдельных факторов риска БКВС у больных ХОБЛ без нарушения функции почек. Продемонстрировано достоверное увеличение риска развития ИМ в 5-суточный срок после обострения ХОБЛ — относительный риск (ОР) 2,27, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10-4,70, и его ступенчатое снижение каждые 5 сут. после острого события [5]. В недавно выполненном исследовании выявлено достоверное повышение риска развития ИМ у пациентов с ХОБЛ в течение 30 сут. после обострения — ОР 13,04, 95% ДИ 1,71-99,7 [6]. Подобные закономерности можно объяснить не только с позиции общности факторов риска, таких как возраст, пол и курение, но и в патофизиологическом аспекте — ввиду бронхоконстрикции увеличивается постнагрузка на правые отделы сердца, что может привести к клинически значимой ишемии правых отделов сердца. В исследовании [7] (2016), указывается на значимое, в >6 раз, повышение риска развития инсульта после тяжелого обострения ХОБЛ — отношение шансов (ОШ) 6,66; 95% ДИ 2,42-18,20. Вместе с тем, есть и другая точка зрения, обозначенная в исследовании Windsor C, et al. (2016), в котором не было найдено зависимости риска развития инсульта от частоты обострений ХОБЛ, напротив, авторы приводят положения, на основании которых говорят о более низкой вероятности (15%) развития инсульта у пациента с ≥3 обострениями ХОБЛ в год относительно пациентов, не имевших обострений в течение последних 12 мес. Кроме того, риск развития инсульта уменьшался на 5% с каждым следующим обострением ХОБЛ [8]. В качестве объяснения подобной зависимости приведены такие факты, как гипердиагностика обострений ХОБЛ, основанная лишь на факте назначения антибактериальной терапии в предыдущих исследованиях, получивших ассоциацию развития инсульта и обострений ХОБЛ, а также влияние терапии обострений ХОБЛ на модификацию факторов риска развития инсульта. В частности, авторами указывается на эффект ингаляционных глюкокортикоидов, а также коррекцию таких предикторов, как АГ, гипергликемия, курение. В настоящем исследовании факт обострения ХОБЛ устанавливался врачом-пульмонологом по данным предоставленной медицинской документации, что исключает возможность гипердиагностики, и скорее предполагает вероятность исключения из результатов легких и среднетяжелых обострений ХОБЛ. Точка отсечения (≥2 обострения в год), полученная в исследовании, позволяет отнести основную когорту пациентов к группам С и D согласно классификации по GOLD 2016 для ХОБЛ с учетом обострений и сопутствующих заболеваний [1], в которых заведомо высоки риски кардиоваскулярных осложнений [9].

СКФ — еще один неоспоримый предиктор кардиоваскулярных осложнений и летальности. В большом количестве работ последних лет проде-

монстрирована ассоциация снижения СКФ и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но, по большей части, такие результаты показательны для пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [10]. Большой интерес исследователей в настоящее время представляют пациенты с более высокими значениями СКФ. Крупномасштабное исследование продемонстрировало линейную непрерывную зависимость частоты возникновения острых кардиоваскулярных событий от уровня снижения СКФ на когорте пациентов без предшествующего кардиологического анамнеза и протеинурии [11]. Оптимальным уровнем СКФ по формуле СКД-ЕРІ в отношении минимального кардиоваскулярного риска был показатель СКФ 100-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Точкой отсечения в этом исследовании стал уровень СКФ <80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, формально относящийся к нормальным значениям СКФ. К возможным причинам более высокого порогового значения СКФ относительно кардиоваскулярной заболеваемости можно отнести достаточно высокий средний возраст пациентов в настоящем исследовании. ИМТ также был учтен в исследовании, но достоверного межгруппового различия по этому показателю получено не было, хотя ряд работ последних лет указывает на биомипедансное исследование, как на наиболее информативный метод оценки мышечно-скелетной массы у пациентов с ХОБЛ, что, в свою очередь, может влиять на значения Кр крови, и, следовательно, на расчетную СКФ [12].

Достоверная межгрупповая разница по Ал/Кр соотношению, полученная в исследовании, не показала достаточной значимости у рассматриваемой когорты пациентов в ходе многофакторного анализа, хотя этот фактор многими авторами рассматривается, как независимый предиктор кардиоваскулярной летальности [10]. Между тем, ряд исследований указывает на большую вариабельность показателя относительно более стабильного значения СКФ [13].

Полученный в исследовании высокий средний балл по шкале PROCAM можно объяснить высокой коморбидностью, тотальной приверженностью курению и преобладанием пациентов старшей возрастной группы. Более низкие значения ОХС в группе пациентов, перенесших БКВС, возможно объяснить преобладанием пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, что подтверждается более низкими значениями ОФV<sub>1</sub> и большей частотой обострений ХОБЛ в этой группе. Сопоставимые результаты были получены в исследовании [14] (2014), где значение ОХС <150 мг/дл представлено в качестве независимого предиктора летальности у пациентов с ХОБЛ (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,3-2,7). Этот факт можно объяснить с позиции “легочной кахексии”, как системного эффекта, развивающегося при поздних стадиях ХОБЛ, участия холестерина в формировании сурфактанта, истощающегося у пациентов

с более тяжелым течением ХОБЛ, а также более частым приемом гиполипидемических препаратов пациентами с большей коморбидностью, что согласуется с результатами выполненного исследования.

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

Согласно литературе, 33-77% пациентов с ХОБЛ имеют уменьшение уровня витамина Д ниже целевых значений, многими авторами отмечается ассоциация кардиоваскулярных событий с более низкими значениями уровня витамина Д [15]. Вместе с тем, в ряде исследований не было получено достоверных данных о влиянии уровня витамина Д на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность [16]. Интересным представляется исследование, где была выявлена обратная J-образная ассоциация уровня витамина Д и фатальных кардиоваскулярных событий с минимальной точкой на уровне 70 нмоль/л, что соответствует 22 нг/мл и классифицируется, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, как недостаточность витамина Д. Ограничением к данному исследованию можно считать относительно небольшое количество пациентов с нормальными значениями уровня витамина Д (~17%), что могло повлиять на формирование точки

отсечения [17]. В настоящем исследовании 54,8% (n=153) пациентов имели адекватные уровни витамина Д, что позволило включить эти значения в расчетные данные. 83,8% (n=24) пациентов группы перенесших БКВС имели значения витамина Д <34,3 нг/мл относительно 64,8% пациентов, имевших значения витамина <30 нг/мл (p=0,02), что, наряду с другими факторами риска, подтверждает как многофакторность развития кардиоваскулярной патологии у пациентов данной группы, так и значимость полученной в представленном исследовании точки отсечения. Таким образом, уровень витамина Д 34,3 нг/мл, полученный в исследовании, входит в диапазон нормальных значений витамина Д, но не совпадает с минимальным его значением, что может стать новой терапевтической мишенью коррекции кардиоваскулярных событий у больных ХОБЛ.

## Заключение

В структуре БКВС у больных ХОБЛ наиболее часто встречался гипертонический криз, потребовавший медицинского вмешательства (27,5%), ОКС — у 20% больных ХОБЛ, НРС, не купированное на догоспитальном этапе — 17,5%, ОНМК и ТИА — 15%, ГЭЛА — 20%.

Независимыми предикторами развития БКВС в 12-месячный срок у пациентов с ХОБЛ и ранними стадиями ХБП являются: сумма баллов по шкале PROCAM >56, частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес. >2, СКФ <80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровень витамина Д <34,3 нг/мл.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Report GOLD: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.org>. January 2015.
- Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691-706. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
- Yoshizawa T, Okada K, Furuichi S, et al. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1283-9. doi:10.2147/COPD.S80673.
- KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl*. 2013;84(3):622-3. doi:10.1038/kisup.2012.37.
- Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137:1091-7. doi:10.1378/chest.09-2029.
- Halpin DM, Decramer M, Celli B, et al. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT Trial. *Lung*. 2011;189:261-8. doi:10.1007/s00408-011-9301-8.
- Portegies ML, Lahousse L, Joos GF, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):251-8. doi:10.1164/rccm.201505-0962OC.
- Windsor C, Herrett E, Smeeth L, et al. No association between exacerbation frequency and stroke in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:217-25. doi:10.2147/COPD.S95775.
- Vogelmeier C, Vestbo J. COPD assessment: I, II, III, IV and/or A, B, C, D. *Eur Respir J*. 2014;43(4):949-50. doi:10.1183/09031936.00019714.
- 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 кардионепропротекции. *Клиническая нефрология*. 2014;2: 4-29.
- Eisen A, Hoshen M, Balicer RD, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Within the Normal or Mildly Impaired Range and Incident Cardiovascular Disease. *Am J Med*. 2015 Sep;128(9):1015-22.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2015.03.024.
- Bolotova EV, Dudnikova AV, Iavlinskaja VV. Features of diagnosis of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical nephrology*. 2017;1:18-22. (In Russ.) Болотова Е.В., Дудникова А.В., Являнская В.В. Особенности диагностики хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая нефрология*. 2017; 1:18-22.
- Currie G, Delles C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:13-24. doi:10.2147/IJNRD.S40522.
- Fruchter O, Yigla M, Kramer MR. Lipid profile and statin use: the paradox of survival after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*. 2015;349(4):338-43. doi:10.1097/MAJ.0000000000000435.
- Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the Vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2010;65:215-20. doi:10.1136/thx.2009.120659.
- Lee HM, Liu M, Lee K, et al. Does low vitamin D amplify the association of COPD with total and cardiovascular disease mortality? *Clin Cardiol*. 2014;37(8):473-8. doi:10.1002/clc.22284.
- Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, et al. Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2339-46. doi:10.1210/jc.2014-4551.