

Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких: роль витамина D

Е.В.Болотова¹, В.В.Являнская^{1,2}, А.В.Дудникова^{1,2}

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Краснодар, ул. М.Седина, 4;
2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350012, Краснодар, ул. Красных партизан, 6 / 2

Информация об авторах

Болотова Елена Валентиновна – д. м. н., профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (961) 509-79-33; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Являнская Валерия Валерьевна – заочный аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндокринолог, терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (918) 471-21-22; e-mail: yavlansckaiavaleria@yandex.ru

Дудникова Анна Валерьевна – заочный аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (918) 673-32-23; e-mail: avdudnikova@yandex.ru

Резюме

В обзоре обсуждаются особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Патопфизиология кардиоренального синдрома (КРС) до настоящего времени до конца не изучена, однако имеется предположение, что она представляет собой сложное сочетание активации нейрогуморальной системы, эндотелиальной дисфункции, протеинурии, окислительного стресса, уремических токсинов и других факторов. В условиях снижения бронхиальной проводимости, развивающейся при ХОБЛ, эти патопфизиологические механизмы приобретают еще большую значимость. Ввиду сложности формирования КРС и высокой смертности данное явление стало серьезным бременем для современного общества. Несмотря на множество работ последних лет, посвященных терапии КРС, в которых рассматриваются такие стратегии лечения, как коррекция гемодинамических расстройств и воздействие на нейрогуморальные факторы, в настоящий момент требуется дальнейшее изучение терапевтических подходов. В обзоре также рассматривается возможная роль легких как компонента кардиоренопультмонального синдрома. Описаны эффекты витамина D в отношении основных констант КРС и его влияние на наиболее значимые составляющие легочной патологии в составе ХОБЛ. Современные клинические и экспериментальные данные позволяют считать витамин D не только маркером течения КРС, но и терапевтической мишенью в лечении больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, витамин D, кардиоренальный синдром.

Для цитирования: Болотова Е.В., Являнская В.В., Дудникова А.В. Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких: роль витамина D. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 613–621. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-28-5-613-621

Cardiorenal relationships and a role of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Elena V. Bolotova¹, Valeriya V. Yavlyanskaya^{1,2}, Anna V. Dudnikova^{1,2}

- 1 – Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia;
2 – Krasnodar Territorial Teaching Hospital No.2, Healthcare Ministry of Krasnodar krai: ul. Krasnykh partisan 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

Author information

Elena V. Bolotova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (961) 509-79-33; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Valeriya V. Yavlyanskaya, Postgraduate Student, Department of Therapy No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; an endocrinologist and a therapist at Krasnodar Territorial Teaching Hospital No.2, Healthcare Ministry of Krasnodar krai; tel.: (918) 471-21-22; e-mail: yavlansckaiavaleria@yandex.ru

Anna V. Dudnikova, Postgraduate Student, Department of Therapy No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; a therapist at Krasnodar Territorial Teaching Hospital No.2, Healthcare Ministry of Krasnodar krai; tel.: (918) 673-32-23; e-mail: avdudnikova@yandex.ru

Abstract

Cardiorenal relationships in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are discussed in this review. Pathophysiology of cardiorenal syndrome is not fully understood, but supposed to be a complex condition resulted from neurohumoral activation, endothelial dysfunction, proteinuria, oxidative stress, uremia, and other factors. The airflow limitation in COPD could enhance those mechanisms. Recent studies discussed such therapeutic strategies as therapy of haemodynamic or neurohumoral abnormalities, but therapeutic approaches in this disease need further investigations. The lungs could play a role as a part of the cardiorenopulmonary syndrome. Effects of vitamin D on the main parameters of the cardiorenal

syndrome and on COPD course have been published. Recent clinical and experimental findings consider vitamin D not only as a marker of the cardiorenal syndrome, but also as a therapeutic target in COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, vitamin D, cardiorenal syndrome.

For citation: Bolotova E.V., Yavlyanskaya V.V., Dudnikova A.V. Cardiorenal relationships and a role of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 613–621 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-613-621

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире, что связано как с высокой распространенностью, достигающей 20 %, так и с выраженным экономическим ущербом – во многих странах на ее лечение приходится > 50 % всех средств, запланированных для лечения респираторной патологии [1]. ХОБЛ редко является изолированным заболеванием, что усложняет терапевтические подходы к управлению заболеванием [2]. Воспаление у больных ХОБЛ имеет многофакторную природу и представляет собой сложную систему взаимодействий клеток воспаления и продуцируемых ими цитокинов и факторов роста [1]. В совокупности это определяет развитие т. н. системных эффектов ХОБЛ, среди которых принято выделять кардиоваскулярные нарушения, изменение нутритивного статуса, тревожно-депрессивные расстройства [1]. В последнее время в мире повысился интерес к изучению дисфункции почек, развивающейся при ХОБЛ, т. к. именно вовлечение почек обуславливает большую часть внелегочных проявлений ХОБЛ [3, 4]. Особый интерес представляет выделение т. н. кардиоренопультмонального синдрома как комбинации одновременного нарушения функции почек, легких и сердечно-сосудистой системы, приводящего к повышению неблагоприятных кардиоваскулярных событий [5]. Вместе с тем остается малоизученной роль витамина D, в число плейотропных эффектов которого входит снижение кардиоваскулярных рисков как посредством прямого влияния на компоненты КРС, так и опосредовано, через воздействие на факторы риска, что особенно актуально для пациентов с ХОБЛ [6].

В данном обзоре освещены особенности развития кардиоренального синдрома (КРС) у пациентов с ХОБЛ и место витамина D в данном патогенетическом каскаде.

Кардиоренальный синдром у больных хронической обструктивной болезнью легких. Частота развития дисфункции почек при ХОБЛ составляет от 20–53 % [5]. Одним из первых проведенных в этом направлении исследований стало когортное исследование *Y.R. van Gestel et al.*, по данным которого показано, что ХОБЛ независимо ассоциируется с хронической болезнью почек (ХБП), а тяжесть течения ХОБЛ связана с повышением летальности у пациентов с ХБП [7]. В исследовании *National Health Insurance Research*, проведенном на Тайване при участии пациентов с ХОБЛ ($n = 7\,739$), наблюдавших в течение 11 лет, подтверждается взаимосвязь между ХОБЛ и ХБП у лиц обоего пола и доказано увеличение риска развития ХБП у больных ХОБЛ в 1,6 раза [8]. Высокая распространенность ХБП у больных ХОБЛ, достигающая 48 %, продемонстрирована в исследовании

I. Elmahallawy и M.A. Qor [9]. В ходе недавно проведенного *S. Gaddam et al.* метаанализа 9 наблюдательных исследований изучена ассоциация ХБП и ХОБЛ, по результатам которого подтверждена достоверно более высокая частота ХБП у пациентов с ХОБЛ относительно групп контроля [10]. Наиболее вероятными пусковыми механизмами подобного сочетания, по мнению исследователей, являются возраст, наличие коморбидных заболеваний и, соответственно, вынужденный прием большого количества лекарственных препаратов, в т. ч. нефротоксичных, а также системное воспаление и дисфункция эндотелия, развивающиеся на фоне ХОБЛ и потенцирующие почечное повреждение [11, 12]. В исследовании *S.D. Navaneethan et al.* ($n = 63\,560$) изучалась структура смертности пациентов, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у которых составляла 59–15 мл / мин / 1,73 м², в зависимости от наличия и отсутствия диагноза ХОБЛ. В результате выявлен достоверно более высокий уровень смертности у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП, основными причинами смерти при этом явились респираторные и кардиоваскулярные осложнения [13]. Данная взаимосвязь сохранялась после введения поправок на корректирующие факторы, такие как возраст, пол, раса, нарушение углеводного обмена, дислипидемия, курение и т. д. Обострение у больных ХОБЛ может служить значимым отягощающим компонентом функционирования кардиоренопультмональной модели. В исследовании *M. Barakat et al.* ($n = 189\,561$) у пациентов с ХОБЛ выявлены влияние обострения ХОБЛ на развитие острой почечной недостаточности и более высокая летальность у больных ХОБЛ при развитии указанного состояния [14].

Таким образом, по мнению некоторых авторов, почки являются органом-мишенью при ХОБЛ. Вместе с тем особенности развития КРС у больных ХОБЛ изучены недостаточно. В данном обзоре рассматриваются возможные патогенетические механизмы развития почечной дисфункции у больных ХОБЛ.

В норме кардиоренальные взаимоотношения опосредуются предсердно-почечными рефлексом, за счет реализации которых поддерживается нормоволемия – ключевая составляющая физиологического взаимодействия сердца и почек [15]. Основными патогенетическими моментами таких связей можно считать объем-зависимую выработку натрийуретического пептида (НУП), главным стимулом секреции которого является повышение давления в камерах сердца и сосудов и механизм подавления синтеза антидиуретического гормона (АДГ) в ответ на стимуляцию барорецепторов каротидного синуса, левого предсердия и дуги аорты (рефлекс Генри–Гауэра) [15]. Оба каскада прицельно работают на нормализацию

объема циркулирующей крови (ОЦК) путем выведения жидкости и натрия. В условиях развивающейся патологии за счет снижения фракции выброса или вазодилатации происходит блокада работы барорецепторов, что в свою очередь приводит к задержке жидкости в организме [16]. Центральными функциональными звеньями подобных событий являются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатoadреналовая система (САС) и система АДГ (АДГ-аквапорин-2). При отклонении от физиологической оси реализации каждого из эффектов утяжеляется течение КРС, что закономерно увеличивает риски и летальность у пациентов данной группы. В настоящее время рассматривается несколько механизмов повышения РААС у больных ХОБЛ. В первую очередь это может объясняться непосредственным воздействием продуктов жизнедеятельности бактериальной флоры, а также медиаторов воспаления на функциональное состояние почек [1]. В настоящее время установлено, что уровни как тканевых, так и плазменных показателей РААС нарастают параллельно увеличению степени гипоксии и вентиляционных нарушений [1]. В почках на фоне повышения активности РААС повышается реабсорбция натрия в почечных канальцах, снижается фильтрация и почечный кровоток [15]. В условиях сохранения повышенной активности регуляторных прессорных систем усугубляется вазоконстрикция и ухудшается микроциркуляция, что, в свою очередь, также приводит к снижению почечного кровотока [17]. В итоге формируется порочный круг, когда ХОБЛ приводит к нарушению функции почек и при этом ухудшается течение основного заболевания. Уменьшение напряжения кислорода в крови и тканях в условиях общей гипоксемии стимулирует хеморецепторы аортально-каротидной зоны. Дальнейшее усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны приводит к активации эфферентной симпатической импульсации и периферической вазоконстрикции [18]. В результате запускается один из основных патогенетических механизмов – гиперактивация САС, которая, в свою очередь, осуществляет непосредственный контроль над почечной функцией и играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ХБП [17]. У пациентов с ХОБЛ могут наблюдаться резкие колебания внутригрудного давления, возникающие во время эпизодов удушья, которые также приводят к значительной активации САС, ослаблению синтеза простагландинов и НУП, ответственных за регуляцию периферического сосудистого тонуса и ОЦК [18]. Гиперсимпатикотония, ассоциированная с нарушениями функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы, опосредованно приводит к увеличению секреции альдостерона, повышенный уровень которого стимулирует развитие фиброза в миокарде, сосудах, легких, почках, что обуславливает прогрессирование ХБП и кардиоваскулярных заболеваний [19]. У больных ХОБЛ в условиях развивающейся бронхиальной обструкции важ-

ную роль в прогрессировании КРС имеет газовый состав крови. Гиперкапния и гипоксемия, сопровождающие развитие ХОБЛ, приводят к системной вазодилатации, опосредующей увеличение емкости артериального сосудистого русла и выход жидкости за его пределы [20]. При снижении ОЦК активируются САС, РААС и продукция АДГ, что в свою очередь потенцирует задержку натрия и воды, а также опосредует внутри- и внепочечную вазоконстрикцию, направленную на снижение стимуляции барорецепторов сердца и сосудов и, как следствие, разрыв патогенетического каскада. Относительная гипернатриемия, развивающаяся как в результате повышенной секреции АДГ, так и активации РААС, опосредует повышенную продукцию НУП, вызывая не только дилатацию сосудов легких, уменьшая тем самым легочную гипертензию, но и увеличивает постнагрузку на сердце за счет сокращения системного посткапиллярного русла, что приводит к транскapиллярному перемещению жидкости и формированию периферических отеков [20]. Респираторный ацидоз, развивающийся при прогрессировании ХОБЛ, активирует работу Na^+ - H -антипорта, усугубляющего задержку натрия, а за ним и жидкости, уже сформированную гиперпродукцией АДГ и стимуляцией РААС (см. рисунок).

Помимо снижения СКФ, отражающей функциональное состояние почек, прогностически важным маркером является альбуминурия (АУ) [22]. Данный показатель является значимым фактором прогрессирования как изолированной ХБП, так и КРС [22]. *E.S.Ford et al.* (2015) в исследовании NHANES III выявлена достоверная взаимосвязь более высокой АУ и более низких значений СКФ со смертностью от всех причин у пациентов с бронхиальной обструкцией [23]. В свете возможной роли почечной дисфункции у больных ХОБЛ представляется важным недав-

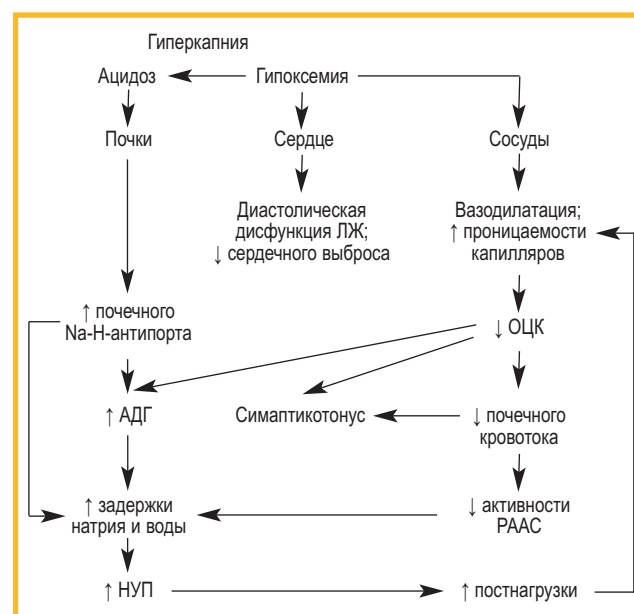


Рисунок. Модель кардиоренопульмональных взаимоотношений [21]
Примечание: ЛЖ – левый желудочек; ОЦК – объем циркулирующей крови; АДГ – антидиуретический гормон; НУП – натрийуретический пептид; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.
Figure. A model of cardiorenal relationships [21]

но проведенное исследование, по данным которого установлено наличие клинически значимой АУ у 22,5 % больных ХОБЛ [24]. Примечательно наличие положительной корреляционной взаимосвязи между АУ, показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и частоты обострений ХОБЛ, а также достоверной положительной корреляционной связи между тяжестью бронхиальной обструкции и индексом резистентности почечных сосудов [17].

Таким образом, патологические изменения, связанные с ХОБЛ, прочно вписываются в патогенетический круг КРС, формируя новую трехкомпонентную кардиоренопульмональную патогенетическую модель, ухудшающую прогноз и увеличивающую смертность у пациентов данной категории [20]. Поэтому чрезвычайно важным является поиск новых терапевтических мишеней, позволяющих корректировать респираторную патологию с сопутствующими кардиоренальными нарушениями. В связи с этим перспективным направлением является изучение роли витамина D в развитии КРС, имеющего ряд доказанных в настоящее время плейотропных эффектов.

Роль витамина D в развитии кардиоренопульмонально-го синдрома. Снижение уровня витамина D является достаточно распространенной проблемой в современном обществе, затрагивающей по меньшей мере 20 % взрослого населения. По данным исследований, проведенных в последние годы, выявлена статистически значимая корреляция между дефицитом витамина D и распространенностью ряда хронических заболеваний, включая респираторную патологию [25]. Наиболее репрезентативные результаты относительно связи дефицита витамина D с легочной функцией представлены в исследовании NHANES III, в котором показана взаимосвязь между уровнем витамина D₃ и некоторыми функциональными легочными параметрами, такими как ОФВ₁ и форсированная жизненная емкость легких [26]. Аналогичные результаты получены в исследовании *T.Franco et al.*, по результатам которого выявлена ассоциация между величиной ОФВ₁ и уровнем витамина D у курящих лиц старше 60 лет [27]. *H.M.Lee et al.* [28] установлена зависимость уровня витамина D от тяжести течения ХОБЛ; данный факт привязан к сопутствующим кардиальным осложнениям; отмечено также повышение уровня смертности пациентов в данной группе. В работе *S.Sanket et al.* также продемонстрирована подобная зависимость, обусловленная более глубокими патофизиологическими механизмами, такими, как раннее старение кожи вследствие длительного стажа курения и снижения синтеза неактивного витамина D, нутритивных нарушений из-за недостаточного потребления продуктов, богатых кальцием и витамином D, а также дефицит жировой ткани, рассматриваемой как «депо» витамина D в организме [29]. Одновременно с этим указывается на обратный негативный эффект сформировавшегося дефицита витамина D на легочную функцию. По мнению ряда

авторов, искажение адаптивных иммунных реакций, подтвержденных наличием рецепторов к витамину D на T- и B-лимфоцитах, и снижение синтеза противовоспалительных цитокинов может вносить вклад в поддержание системного воспаления и повышать восприимчивость ткани легких к патогенной флоре. Участие витамина D в ремоделировании легочной ткани путем стимуляции пролиферации фибробластов и роль дефицита / недостаточности витамина D в формировании остеопороза и следующих за ним компрессионных переломов тел позвонков также негативно отражается на функциональных показателях бронхолегочной системы [30, 31].

Частота обострений ХОБЛ – один из ведущих клинических маркеров тяжести и прогрессирования заболевания [1]. Данный показатель в настоящее время рассматривается и как самостоятельный предиктор кардиоваскулярных осложнений и летальности [32]. Относительно взаимосвязи частоты обострений ХОБЛ с уровнем витамина D в литературе имеются неоднозначные данные. *N.Heulens et al.* (2013) впервые указано на то, что у лиц с уровнем витамина D < 10 нг / мл отмечается большее количество обострений в год по сравнению с группой пациентов с нормальными значениями такового [33]. *M.A.Puhan et al.*, напротив, указывают на отсутствие достоверной корреляции между данными величинами, однако ограничения к указанному исследованию можно считать, во-первых, недостаточно контролируемое исключение приема препаратов витамина D и кальция в ходе наблюдения, во-вторых, относительно высокий исходный средний уровень витамина D (15,5 нг / мл) [34]. *G.C.Donaldson et al.* одними из первых отмечена ассоциативная взаимосвязь обострения ХОБЛ с последующим развитием инфаркта миокарда в 5-дневный срок и ишемического инсульта, либо транзиторной ишемической атаки в течение 49 дней после предшествующего обострения. Подобные корреляции объяснялись авторами не только общностью факторов риска обоих заболеваний, но и нарастанием системного воспаления после острого события, повлекшего за собой значимое ухудшение бронхиальной проходимости, в случае которого потребовалось назначение глюкокортикостероидов либо антибактериальной терапии [35]. При более позднем просмотре базы данных пациентов, принимавших участие в исследовании UPLIFT (*Understanding Potential Longterm Impact on Function with Tiotropium*) – одном из наиболее масштабных исследований, посвященных эффективности медикаментозной терапии ХОБЛ, получены схожие результаты [36]. Это исследование проводилось в течение 4 лет и, кроме оценки эффективности применения тиотропия бромидом, в него был включен анализ частоты и структуры развития неблагоприятных событий у пациентов с ХОБЛ до и после эпизода обострения. Наиболее часто встречались сердечно-сосудистые и гастроинтестинальные осложнения. Среди кардиоваскулярных осложнений достоверно чаще регистрировались случаи развития инфаркта миокарда, эпизодов фиб-

рилляции / трепетания предсердий, приступов стенокардии, острого нарушения мозгового кровообращения в период после обострения, а точнее — в 30- и 180-дневный срок. Патогенетической основой такого отношения считается усугубление системных эффектов ХОБЛ в период обострения, а также негативное влияние коморбидности. Таким образом, влияние дефицита витамина D на течение ХОБЛ неоднозначно. В свою очередь, ХОБЛ имеет внелегочные проявления, патогенез которых в определенной мере связан с нарушением метаболизма витамина D — сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, легочная кахексия [37, 38]. При этом представляется важным рассмотреть взаимосвязь уровня витамина D с дисфункцией почек.

Снижение уровня витамина D при прогрессировании ХБП обусловлено следующими механизмами:

- уменьшение числа функционирующих нефронов приводит к дефициту α_1 -гидроксилазы, участвующей в финальном превращении неактивного витамина D в активную фракцию, при снижении СКФ уменьшается доставка субстрата синтеза активного витамина D к месту локализации α_1 -гидроксилазы [39];
- при повышении уровня фактора роста фибробластов-23, фиксируемого с ранних стадий ХБП, снижается экспрессия α_1 -гидроксилазы и увеличивается экспрессия 24-гидроксилазы, что препятствует конечной конверсии неактивной формы D-гормона [40];
- снижение аппетита и физической активности, более характерное для поздних стадий ХБП, приводит к недостатку первичного субстрата синтеза активной формы витамина D.

Результатом указанных патологических каскадов является относительная и абсолютная гипокальциемия, ответом на которую является повышение продукции паратиреоидного гормона (ПТГ). Из внескостных эффектов ПТГ наибольший интерес представляют эндотелий-зависимая вазодилатация, прямое токсическое действие на кардиомиоциты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов, приводящее к их гипертрофии [41], а также непосредственная стимуляция выработки альдостерона путем активации рецепторов клубочковой зоны коры надпочечников [42]. Результатом указанных механизмов является снижение ОЦК, задержка натрия и воды и ремоделирование миокарда, т. е. усугубление основных компонентов КРС.

Изложенные патофизиологические процессы находят подтверждение в ряде клинических исследований. Так, в исследовании *F.N.Saleh et al.* выявлена нелинейная взаимосвязь показателей ПТГ и степени гипертрофии левого желудочка. Ограничением в интерпретации результатов могло явиться отсутствие учета степени снижения СКФ, вносящее определенные вклад в ремоделирование миокарда [43]. В 8-летнем исследовании *A.J. van Ballegooijen et al.* с участием пациентов ($n = 256$) с СКФ $< 77,5$ мл / мин / $1,73$ м² получена корреляция уровня ПТГ и индекса массы миокарда левого

желудочка по результатам линейной регрессии (R^2 63 %) [44]. *J.A.Alvarez et al.* изучалась взаимосвязь терапии большими дозами препаратов витамина D с показателями минерально-костного обмена; в течение 1 года проводилось наблюдение пациентов с ХБП II–IIIВ стадии, получавших нагрузочные дозы витамина D. По истечении 12 мес. на фоне стойкой нормализации уровня витамина D зафиксировано достоверное уменьшение значений ПТГ, косвенно свидетельствующее о снижении сердечно-сосудистых рисков в данной когорте [45]. В недавнем проведенном исследовании *F.Turrini et al.* зарегистрировано достоверное снижение уровня ПТГ и увеличение дистанции при проведении 6-минутного шагового теста с максимальным пиком на 3-м месяце по сравнению с группой плацебо у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и исходным уровнем витамина D < 20 нг / мл, получавших в течение 6 мес. терапию холекальциферолом [46]. В этом же исследовании отмечено увеличение размеров левого предсердия у больных, не принимавших добавки с витамином D. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что уровень ПТГ вне зависимости от причины, вызвавшей его повышение, может влиять на течение КРС, а прием препаратов витамина D следует рассматривать как один из способов его коррекции.

Функциональная активность РААС — еще один из аспектов, влияющих на вариабельность сердечно-сосудистых рисков. *J.P.Forman et al.* изучалась взаимосвязь между уровнем витамина D, циркулирующего в плазме, и компонентами РААС у пациентов ($n = 184$) без артериальной гипертензии, получивших нагрузочную дозу хлорида натрия за 3–7 дней до начала исследования [47]. Выявлена достоверная ассоциация между снижением уровня витамина D и повышением концентрации ангиотензина II, а также достоверно более высокий риск развития артериальной гипертензии у мужчин с уровнем витамина D < 15 нг / мл по сравнению с лицами, уровень витамина D у которых составил > 30 нг / мл. Эта взаимосвязь не ослабевала после введения поправок на возраст, индекс массы тела (ИМТ), расу и другие факторы. В настоящее время витамин D представляется не только как прямой ингибитор синтеза ренина, но и как ингибитор активности ядерного фактора транскрипции κ B (NF- κ B), чем объясняются меньшие уровни циркулирующего ангиотензина II и, следовательно, менее выраженная активность РААС у пациентов с достаточным уровнем витамина D [48]. Описана также взаимосвязь витамина D с другим компонентом РААС — альдостероном, объясняющаяся тем, что специфические рецепторы минералокортикоидов и витамина D относятся к одному суперсемейству ядерных рецепторов, что предполагает возможность их перекрестного реагирования [49].

В исследованиях *G.Wolf et al.* показано, что при монотерапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II протеинурия уменьшается не более чем на

20–30 % [50]. Более значимый положительный эффект получен при двухкомпонентной блокаде с применением препаратов витамина D, что указывает на наличие РААС – независимого ренопротективного эффекта витамина D, реализуемого за счет снижения экспрессии ренина в юктагломерулярном аппарате почек и ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток почечных сосудов, что актуально для больных ХОБЛ [51].

Интересным также представляется исследование *A. Levin et al.*, при проведении которого изучалось влияние фиксированных доз препаратов витамина D на значимый фактор риска кардиоваскулярных осложнений – артериальную жесткость, опосредованную при ХОБЛ гипоксемией, локальным или системным воспалением бронхолегочной системы, нейрогуморальной дисфункцией. В исследовании принимали участие пациенты ($n = 87$), СКФ у которых составила 15–45 мл / мин / 1,73 м², получавшие в течение 6 мес. фиксированные дозы препаратов витамина D вне зависимости от его исходного уровня. На этапе включения и через 6 мес. проводилась оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) как наиболее объективного маркера артериальной жесткости у пациентов с ХБП. Выявлены достоверное снижение СРПВ в группе больных, получавших терапию препаратами нативного витамина D, стабильные показатели СРПВ в группе получавших терапию препаратами активного витамина D и повышение СРПВ в группе плацебо. У пациентов, достигших в результате лечения наибольшего уровня витамина D в диапазоне нормальных значений, отмечено максимальное снижение показателей СРПВ [52].

Спорные данные относительно взаимосвязи терапии препаратами витамина D и показателями артериальной жесткости получены в метаанализе *A.J. Rodríguez et al.* (18 исследований), где критерием оценки механических свойств сосудов явились СРПВ и индекс аугментации. По данным 5 исследований сообщалось о достоверном снижении показателей артериальной жесткости на фоне терапии препаратами витамина D, по остальным – значимого снижения не получено. Вместе с тем указывается на ряд значимых ограничений, влияние которых могло бы повлиять на конечный результат: разнородность методов исследования, аппаратная оценка механических свойств сосудов в разных бассейнах (каротидно-радиальном и лодыжечно-плечевом), разный возраст обследуемых, отсутствие учета ИМТ и дефицит первичного материала. По результатам исследования сделан вывод о необходимости проведения более тщательно спланированных исследований относительно возможных эффектов витамина D [53].

Заключение

Таким образом, требуется дальнейшее изучение роли витамина D в формировании и течении КРС. Вместе с тем результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что раннее выявление и адекватная

коррекция дефицита витамина D может стать значимой терапевтической осью лечения и профилактики как основного заболевания – ХОБЛ, так и его системных кардиоренальных проявлений.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (GOLD) 2017. Available at: <http://gold-copd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
2. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
3. Fedeli U., DeGiorgi A., Gennaro N. et al. Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy. *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 443–450. DOI: 10.2147/COPD.S119390.
4. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений. *Пульмонология*. 2016; 26 (5): 578–583. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583.
5. Guazzi M., Gatto P., Giusti G. et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung-right heart-kidney interaction. *Int. J. Cardiol.* 2013; 169 (6): 379–384. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.09.014.
6. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности факторов риска хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Нефрология*. 2015; 19 (5): 28–33.
7. van Gestel Y.R., Chonchol M., Hoeks S.E. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease in vascular surgery patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (9): 2763–2767. DOI: 10.1093/ndt/gfp171.
8. Chen C.Y., Liao K.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: a nationwide case-cohort study. *Sci. Rep.* 2016; 6: 25855. DOI: 10.1038/srep25855.
9. Elmahallawy I.A., Qora A.M. Prevalence of chronic renal failure in COPD patients. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2013; 62 (2): 221–227. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2013.02.005.
10. Gaddam S., Gunukula S.K., Lohr J.W., Arora P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 158. DOI: 10.1186/s12890-016-0315-0.
11. Xia J., Wang L., Ma Z. et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (3): 475–487. DOI: 10.1093/ndt/gfw452.
12. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
13. Navaneethan S.D., Schold J.D., Huang H. et al. Mortality outcomes of patients with chronic kidney disease and chronic

- obstructive pulmonary disease. *Am. J. Nephrol.* 2016; 43 (1): 39–46. DOI: 10.1159/000444422.
14. Barakat M., McDonald H., Collier T. et al. Acute kidney injury in stable COPD and at exacerbation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2067–2077. DOI: 10.2147/COPD.S88759.
 15. Schrier R.W. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenic factor? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.067.
 16. Schrier R.W. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann. Intern. Med.* 1990; 113 (2): 155–159. DOI: 10.7326/0003-4819-113-2-155.
 17. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Еремеева Л.Ф., Картавенков С.А. Особенности интраренального кровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая нефрология.* 2016; (3-4): 22–26.
 18. Падыганова А.В., Чичерина Е.Н. Роль сочетанного течения хронической бронхообструктивной патологии и артериальной гипертензии в развитии функциональных нарушений почек. *Архив внутренней медицины.* 2014; 4 (18): 47–51. Доступно на: <https://www.medarhive.ru/jour/article/viewFile/320/321>
 19. Барсуков А.В., Таланцева М.С., Коровин А.Е., Казанцев В.А. Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. *Кардиосомастика.* 2012; (4): 12–17.
 20. Domenech P., Perez T., Saldarini A. et al. Kidney-lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int. Urol. Nephrol.* 2017; 49 (7): 1211–1215. DOI: 10.1007/s11255-017-1585-z.
 21. Corsonello A., Aucella F., Pedone C., Antonelli-Incalzi R. Chronic kidney disease: a likely underestimated component of multimorbidity in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2017; 17 (11): 1777–1780. DOI: 10.1111/ggi.13054.
 22. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Поражение сердечно-сосудистой системы при заболеваниях почек. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2015; (2): 63–66.
 23. Ford E.S., Murphy L.B., Khavjou O. et al. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged ≥18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. *Chest.* 2015; 147 (1): 31–45. DOI: 10.1378/chest.14-0972.
 24. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Сравнительная информативность методов диагностики протеинурии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая нефрология.* 2016; (2): 33–37.
 25. Угай Л.Г., Кочеткова Е.А., Невзорова В.А. Витамин D и болезни органов дыхания: молекулярные и клинические аспекты. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2012; (3): 115–119.
 26. Black P.N., Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest.* 2005; 128 (6): 3792–3798. DOI: 10.1378/chest.128.6.3792.
 27. Shen L.H., Zhang X.M., Su D.J. et al. Association of vitamin D binding protein variants with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *J. Int. Med. Res.* 2010; 38 (3): 1093–1098. DOI: 10.1177/147323001003800337.
 28. Lee H.M., 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): 473–478. DOI: 10.1002/clc.22284.
 29. Sanket S., Madireddi J., Stanley W. et al. Relation between vitamin D deficiency and severity of chronic obstructive pulmonary disease—a case control study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (1): 6–19. DOI: 10.7860/jcdr/2016/15404.7097.
 30. Wasse H., Cardarelli F., De Staercke C. et al. 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with serum MMP-9 in a cross-sectional study of African American ESRD patients. *BMC Nephrol.* 2011; 12 (1): 24. DOI: 10.1186/1471-2369-12-24.
 31. Vestbo J., Hurd S.S., Agusti A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (4): 347–365. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
 32. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. *Пульмонология.* 2013; (3): 5–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-5-19.
 33. Heulens N., Decramer M., Janssens W. Severe vitamin D deficiency: a biomarker of exacerbation risk? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (2): 214–215. DOI: 10.1164/ajrcm.187.2.214a.
 34. Puhav M.A., Siebeling L., Frei A. et al. No association of 25-hydroxyvitamin D with exacerbations in primary care patients with COPD. *Chest.* 2014; 145 (1): 37–43. DOI: 10.1378/chest.13-1296.
 35. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J., Wedzicha J.A. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010; 137 (5): 1091–1097. DOI: 10.1378/chest.09-2029.
 36. Halpin D.M., 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 (4): 261–268. DOI: 10.1007/s00408-011-9301-8.
 37. Kokturk N., Baha A., Oh Y.M. et al. Vitamin D deficiency: what does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comprehensive review for pulmonologists. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (2): 382–397. DOI: 10.1111/crj.12588.
 38. Inoue D., Watanabe R., Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 637–648. DOI: 10.2147/COPD.S79638.
 39. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2005; 289 (1): F8–28. DOI: 10.1152/ajrenal.00336.2004.
 40. Seiler S., Heine G.H., Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009; 76 (Suppl. 114): S34–42. DOI: 10.1038/ki.2009.405.
 41. Caprio M., Mammi C., Rosano G.M. Vitamin D: a novel player in endothelial function and dysfunction. *Arch. Med. Sci.* 2012; 8 (1): 4–5. DOI: 10.5114/aoms.2012.27271.
 42. Brown J., de Boer I.H., Robinson-Cohen C. et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100 (2): 490–499. DOI: 10.1210/jc.2014-3949.
 43. Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J., Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (22): 2054–2060. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.09.010.
 44. van Ballegooijen A.J., Snijder M.B., Visser M. et al. Vitamin D in relation to myocardial structure and function after eight years of follow-up: the Hoorn study. *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 60 (1): 69–77. DOI: 10.1159/000336173.
 45. Alvarez J.A., Law J., Coakley K. E. et al. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 96 (3): 672–679. DOI: 10.3945/ajcn.112.040642.
 46. Turrini F., Scarlino S., Giovanardi P. et al. Effects of cholecalciferol supplementation in patients with stable heart failure and low vitamin D levels (ECSPLOIT-D): a double-blind,

- randomized, placebo-controlled pilot study. *Minerva Cardioangiologica*. 2017; 65 (6): 553–562. DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04340-7.
47. Forman J.P., Williams J.S., Fisher N.D. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*. 2010; 55 (5): 1283–1288. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148619.
 48. Deb D.K., Chen Y., Zhang Z. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses high glucose-induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF- κ B pathway. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 296 (5): F1212–1218. DOI: 10.1152/ajprenal.00002.2009.
 49. Boxer R.S., Hoit B.D., Schmotzer B.J. The effect of vitamin D on aldosterone and health status in patients with heart failure. *J. Card. Fail.* 2014; 20 (5): 334–342. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.01.019.
 50. Wolf G., Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int.* 2005; 67 (3): 799–812. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00145.x.
 51. de Borst M.H., Vervloet M.G., terWee P.M., Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22 (9): 1603–1609. DOI: 10.1681/ASN.2010121251.
 52. Levin A., Tang M., Perry T. et al. Randomized controlled trial for the effect of vitamin D supplementation on vascular stiffness in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (9): 1447–1460. DOI: 10.2215/CJN.10791016.
 53. Rodríguez A.J., Scott D., Srikanth V., Ebeling P. Effect of vitamin D supplementation on measures of arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Endocrinol.* 2016; 84 (5): 645–657. DOI: 10.1111/cen.13031.
- Поступила 22.09.17
- ## References
1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
 2. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
 3. Fedeli U., DeGiorgi A., Gennaro N. et al. Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy. *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 443–450. DOI: 10.2147/COPD.S119390.
 4. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of exacerbations. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (5): 578–583. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583 (in Russian).
 5. Guazzi M., Gatto P., Giusti G. et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung-right heart-kidney interaction. *Int. J. Cardiol.* 2013; 169 (6): 379–384. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.09.014.
 6. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Particular risk factors for chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nefrologiya*. 2015; 19 (5): 28–33 (in Russian).
 7. van Gestel Y.R., Chonchol M., Hoeks S.E. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease in vascular surgery patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (9): 2763–2767. DOI: 10.1093/ndt/gfp171.
 8. Chen C.Y., Liao K.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: a nationwide case-cohort study. *Sci. Rep.* 2016; 6: 25855. DOI: 10.1038/srep25855.
 9. Elmahallawy I.A., Qora A.M. Prevalence of chronic renal failure in COPD patients. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2013; 62 (2): 221–227. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2013.02.005.
 10. Gaddam S., Gunukula S.K., Lohr J.W., Arora P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC. Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 158. DOI: 10.1186/s12890-016-0315-0.
 11. Xia J., Wang L., Ma Z. et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (3): 475–487. DOI: 10.1093/ndt/gfw452.
 12. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
 13. Navaneethan S.D., Schold J.D., Huang H. et al. Mortality outcomes of patients with chronic kidney disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Nephrol.* 2016; 43 (1): 39–46. DOI: 10.1159/000444422.
 14. Barakat M., McDonald H., Collier T. et al. Acute kidney injury in stable COPD and at exacerbation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2067–2077. DOI: 10.2147/COPD.S88759.
 15. Schrier R.W. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenic factor? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.067.
 16. Schrier R.W. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann. Intern. Med.* 1990; 113 (2): 155–159. DOI: 10.7326/0003-4819-113-2-155.
 17. Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Eremeeva L.F., Kartavenkov S.A. Features of intrarenal blood flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2016; (3-4): 22–26 (in Russian).
 18. Padyganova A.V., Chicherina E.N. The role of concomitant course of chronic bronchial disease and arterial hypertension in development of functional kidney disorders. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2014; 4 (18): 47–51. Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/viewFile/320/321> (in Russian).
 19. Barsukov A.V., Talantseva M.S., Korovin A.E., Kazantsev V.A. The problem of concomitant course of essential hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiosomatica*. 2012; (4): 12–17 (in Russian).
 20. Domenech P., Perez T., Saldarini A. et al. Kidney-lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int. Urol. Nephrol.* 2017; 49 (7): 1211–1215. DOI: 10.1007/s11255-017-1585-z.
 21. Corsonello A., Aucella F., Pedone C., Antonelli-Incalzi R. Chronic kidney disease: a likely underestimated component of multimorbidity in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2017; 17 (11): 1777–1780. DOI: 10.1111/ggi.13054.
 22. Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava Zh.D. Damages of the cardiovascular system in kidneys diseases. *Cardiologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye*. 2015; (2): 63–66 (in Russian).
 23. Ford E.S., Murphy L.B., Khavjou O. et al. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged ≥ 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. *Chest*. 2015; 147 (1): 31–45. DOI: 10.1378/chest.14-0972.

24. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Comparative informativeness of proteinuria tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2016; (2): 33–37 (in Russian).
25. Ugay L.G., Kochetkova E.A., Nevzorova V.A. Vitamin D and respiratory diseases: molecular and clinical aspects. *Dalnevostochny Meditsinsky Zhurnal*. 2012; (3): 115–119 (in Russian).
26. Black P.N., Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. 2005; 128 (6): 3792–3798. DOI: 10.1378/chest.128.6.3792.
27. Shen L.H., Zhang X.M., Su D.J. et al. Association of vitamin D binding protein variants with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *J. Int. Med. Res.* 2010; 38 (3): 1093–1098. DOI: 10.1177/147323001003800337.
28. Lee H.M., 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): 473–478. DOI: 10.1002/clc.22284.
29. Sanket S., Madireddi J., Stanley W. et al. Relation between vitamin D deficiency and severity of chronic obstructive pulmonary disease—a case control study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (1): 6–19. DOI: 10.7860/jcdr/2016/15404.7097.
30. Wasse H., Cardarelli F., De Staercke C. et al. 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with serum MMP-9 in a cross-sectional study of African American ESRD patients. *BMC Nephrol.* 2011; 12 (1): 24. DOI: 10.1186/1471-2369-12-24.
31. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (4): 347–365. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
32. Avdeev S.N. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; (3): 5–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-5-19 (in Russian).
33. Heulens N., Decramer M., Janssens W. Severe vitamin D deficiency: a biomarker of exacerbation risk? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (2): 214–215. DOI: 10.1164/ajrcm.187.2.214a.
34. Puhann M.A., Siebeling L., Frei A. et al. No association of 25-hydroxyvitamin D with exacerbations in primary care patients with COPD. *Chest*. 2014; 145 (1): 37–43. DOI: 10.1378/chest.13-1296.
35. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J., Wedzicha J.A. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010; 137 (5): 1091–1097. DOI: 10.1378/chest.09-2029.
36. Halpin D.M., 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 (4): 261–268. DOI: 10.1007/s00408-011-9301-8.
37. Kokturk N., Baha A., Oh Y.M. et al. Vitamin D deficiency: what does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comprehensive review for pulmonologists. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (2): 382–397. DOI: 10.1111/crj.12588.
38. Inoue D., Watanabe R., Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 637–648. DOI: 10.2147/COPD.S79638.
39. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2005; 289 (1): F8–28. DOI: 10.1152/ajprenal.00336.2004.
40. Seiler S., Heine G.H., Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009; 76 (Suppl. 114): S34–42. DOI: 10.1038/ki.2009.405.
41. Caprio M., Mammi C., Rosano G.M. Vitamin D: a novel player in endothelial function and dysfunction. *Arch. Med. Sci.* 2012; 8 (1): 4–5. DOI: 10.5114/aoms.2012.27271.
42. Brown J., de Boer I.H., Robinson-Cohen C. et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100 (2): 490–499. DOI: 10.1210/jc.2014-3949.
43. Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J., Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (22): 2054–2060. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.09.010.
44. van Ballegooijen A.J., Snijder M.B., Visser M. et al. Vitamin D in relation to myocardial structure and function after eight years of follow-up: the Hoorn study. *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 60 (1): 69–77. DOI: 10.1159/000336173.
45. Alvarez J.A., Law J., Coakley K. E. et al. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 96 (3): 672–679. DOI: 10.3945/ajcn.112.040642.
46. Turrini F., Scarlini S., Giovanardi P. et al. Effects of cholecalciferol supplementation in patients with stable heart failure and low vitamin D levels (ECSPLOIT-D): a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Minerva Cardioangiol.* 2017; 65 (6): 553–562. DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04340-7.
47. Forman J.P., Williams J.S., Fisher N.D. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010; 55 (5): 1283–1288. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148619.
48. Deb D.K., Chen Y., Zhang Z. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses high glucose-induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF- κ B pathway. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 296 (5): F1212–1218. DOI: 10.1152/ajprenal.00002.2009.
49. Boxer R.S., Hoit B.D., Schmotzer B.J. The effect of vitamin D on aldosterone and health status in patients with heart failure. *J. Card. Fail.* 2014; 20 (5): 334–342. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.01.019.
50. Wolf G., Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int.* 2005; 67 (3): 799–812. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00145.x.
51. de Borst M.H., Vervloet M.G., terWee P.M., Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22 (9): 1603–1609. DOI: 10.1681/ASN.2010121251.
52. Levin A., Tang M., Perry T. et al. Randomized controlled trial for the effect of vitamin D supplementation on vascular stiffness in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (9): 1447–1460. DOI: 10.2215/CJN.10791016.
53. Rodríguez A.J., Scott D., Srikanth V., Ebeling P. Effect of vitamin D supplementation on measures of arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Endocrinol.* 2016; 84 (5): 645–657. DOI: 10.1111/cen.13031.

Received September 22, 2017