

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-13>

## Эффективность терапии неактивным витамином D при сочетании хронической обструктивной болезни легких с хронической болезнью почек

**Е. Болотова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

**В. Являнская**<sup>1, 2</sup>,

**А. Дудникова**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

<sup>2</sup>Краевая клиническая больница №2, Краснодар

**E-mail:** rahill\_de\_novo@mail.ru

*Авторами изучены факторы, влияющие на эффективность терапии, оценена динамика обеспеченности витамином D по содержанию его активного метаболита 25(OH)D<sub>3</sub> у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек на фоне лечения препаратами, содержащими неактивный витамин D<sub>3</sub>.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, витамин D неактивный, факторы риска.

**Для цитирования:** Болотова Е., Являнская В., Дудникова А. Эффективность терапии неактивным витамином D при сочетании хронической обструктивной болезни легких с хронической болезнью почек // Врач. – 2019; 30 (11): 58–63. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-13>

Плейотропные эффекты витамина D рассматриваются сегодня наряду с костными вследствие большого количества данных, указывающих на достоверную роль дефицита данного микронутриента в формировании различной патологии [1]. В ряде работ [2, 3] изучено влияние терапии витамином D на течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ее системных проявлений, вносящих значимый вклад в прогноз и смертность при данной нозологии. Однако полученные результаты противоречивы, что связано с особенностями дизайна исследований, нередко нивелирующих значимость хронической болезни почек (ХБП), встречающейся, по разным данным, у 25–50% больных ХОБЛ [4]. Между тем дисфункция почек вносит значимый вклад в формирование как дефицита витамина D, так и кардиоваскулярной смертности, что доказано в многочисленных исследованиях последних лет [5]. Отсутствие у пациентов терапевтического (нормального) уровня активного витамина D на фоне стандартной терапии или быстрое его снижение неблагоприятно влияет на прогноз [6].

Мы попытались не только выявить факторы, влияющие на эффективность терапии, но и оценить динамику  $25(\text{OH})\text{D}_3$  у больных ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек на фоне лечения препаратами неактивного витамина D.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 135 пациентов с ХОБЛ II–IV степени тяжести (80,7% – мужчины: средний возраст –  $72,2 \pm 3,8$  года, средняя длительность болезни –  $23,1 \pm 3,4$  года; 19,3% – женщины: средний возраст –  $70,3 \pm 5,7$  года, длительность болезни –  $22,8 \pm 6,1$  года), находившихся на лечении в пульмонологических отделениях стационара и поликлиники СКАЛ ГБУЗ «ККБ №2» Краснодара.

Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с рекомендациями Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD – GOLD, 2014) [1]. У всех пациентов была диагностирована ХБП I–II стадии (СКФ  $>60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). В качестве маркеров повреждения почек у 108 (80%) пациентов зафиксированы диагностически значимый уровень альбуминурии (АУ), соответствующий стадиям А2, А3 по классификации KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2013), у 27 (20%) больных без АУ выявлены неспецифические изменения мочевого осадка. По результатам УЗИ почек у 4 (14,8%) пациентов обнаружены аномалии развития мочевыводящей системы, у 2 (7,4%) – кисты почек. Диагноз ХБП ставили с учетом данных медицинской документации; временной интервал в проводимых исследованиях превышал 3 мес [5, 7]. У всех пациентов на этапе включения в исследование определяли уровень активного витамина D –  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (Euroimmun AG, Германия).

Все пациенты были разделены на 4 группы в соответствии с показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $\text{ОФВ}_1$ ) и уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$ : 1-я группа включала 36 пациентов с показателями  $\text{ОФВ}_1 \geq 50\%$  и уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3 \geq 20$  нг/мл; 2-я (n=34) – соответственно  $\geq 50\%$  и  $<20$  нг/мл; 3-я (n=31) –  $<50\%$  и  $\geq 20$  нг/мл; 4-я (n=34) –  $<50\%$  и  $<20$  нг/мл. Наряду с общеклиническими исследованиями, у всех пациентов оценивали уровень общего и ионизированного кальция, фосфора крови, паратиреоидного гормона (ПТГ), проводили спирометрию с определением  $\text{ОФВ}_1$ , учитывали частоту обострений ХОБЛ за последний год, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (кг/м<sup>2</sup>). ИМТ  $<18,5$  кг/м<sup>2</sup> расценивали как дефицит массы тела, ИМТ в пределах  $18,5$ – $24,9$  кг/м<sup>2</sup> – как нормальное значение, избыточной считали массу тела при ИМТ  $25,0$ – $29,9$  кг/м<sup>2</sup>, ожирением I степени – ИМТ  $30,0$ – $34,9$  кг/м<sup>2</sup>, II степени – ИМТ  $35,0$ – $39,9$  кг/м<sup>2</sup>, III степени – ИМТ  $\geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup>.

Выявление ожирения имеет важное значение при диагностике дефицита витамина D.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [7]. Наличие депрессивного расстройства оценивали с помощью клинического интервью гериатрической шкалы депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS-15), включающей 15 вопросов. Нормальными считали показатели 0–4 балла, легкой депрессией – 5–7 баллов, умеренной – 8–11 баллов, тяжелой – 12–15 баллов.

На первом этапе исследования всем пациентам назначали водный раствор неактивного витамина  $\text{D}_3$  по 14 капель (7000 МЕ) в сутки в течение 4 нед при значении  $25(\text{OH})\text{D}_3$  20–29 нг/мл. При значении  $25(\text{OH})\text{D}_3 <20$  нг/мл – в аналогичной дозе в течение 8 нед. Затем исследовали уровень  $25(\text{OH})\text{D}$ : при его значении  $>30$  нг/мл пациентов переводили на прием 4 капель (2000 МЕ) в сутки. При значении  $<30$  нг/мл продолжали прием препарата в прежней дозе, контролируя уровень активного витамина D до достижения целевого показателя  $\geq 30$  нг/мл. Далее пациентов также переводили на прием поддерживающей дозы. Контроль уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , ионизированного кальция, фосфора крови, ПТГ проводили 1 раз в 12 нед до 12-го месяца исследования.

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

Статистическая обработка проведена с использованием пакетов программы Excel 2013 и прикладных программ MedCalc for Windows (версия 17,4). Характер распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение) при параметрическом распределении, медианы и интерквартильных интервалов [Me (p25–p75)] при непараметрическом распределении, для качественных признаков – в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок. Различия между группами определяли с использованием критерия Манна–Уитни для непараметрического распределения, t-критерия Стьюдента – для параметрического распределения, критерия  $\chi^2$  Пирсона – для качественных показателей. Факторы, вносящие вклад в эффективность терапии витамином D, далее последовательно включали в многофакторную регрессию для определения достоверных независимых предикторов больших кардиоваскулярных событий.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ХОБЛ II степени тяжести диагностирована у 70 (51,8%) пациентов, ХОБЛ III–IV степени – у 65 (48,2%). В табл. 1 представлены исходные характеристики обследуемых.

К концу срока стандартной терапии неактивным витамином D нормальный уровень витамина D >30 нг/мл в 1-й группе достигнут у 100% пациентов, во 2-й – у 5,8%, в 3-й – у 9,6%; в 4-й нормального уровня не достигнуто.

С учетом полученных данных с целью выявления факторов, достоверно влияющих на эффективность терапии неактивным витамином D, значения ОФВ<sub>1</sub>, частоты обострений ХОБЛ в год, ИМТ, ИКЧ, СКФ, суммы баллов по шкале GDS-15 были последовательно включены в многофакторную регрессию для групп пациентов с недостаточностью (3-я группа) и дефицитом витамина D (2-я и 4-я группы) (табл. 2, 3).

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации определен как R<sup>2</sup>=0,84. Следовательно, факторами, достоверно влияющими на эффективность терапии неактивным витамином D у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек с уровнем 25(ОН)D 20–29 нг/мл, являются ОФВ<sub>1</sub>, частота обострений ХОБЛ в год и показатель СКФ.

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации определен как R<sup>2</sup>=0,87. Таким образом, факторами, достоверно влияющими на эффективность терапии неактивным витамином D у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции

почек с уровнем 25(ОН)D<sub>3</sub><20 нг/мл, являются частота обострений ХОБЛ в год, показатель СКФ, сумма баллов по шкале GDS-15 и ИМТ.

При анализе динамики уровня 25(ОН)D на фоне приема 2000 МЕ препарата неактивного витамина D выявлен ряд закономерностей (см. табл. 3).

В группе пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ с исходным дефицитом витамина D на 48-й неделе терапии зафиксировано снижение уровня 25(ОН)D<sub>3</sub> менее целевого значения.

Согласно результатам нашего исследования, факторами, влияющими на эффективность терапии витамином D, стали маркеры тяжести течения ХОБЛ, а именно – ОФВ<sub>1</sub> и частота обострений. Широкий диапазон внекостных эффектов витамина D, объясняющий повышенный расход данного микронутриента, по нашему мнению, может служить обоснованием данных результатов. С нарастанием тяжести ХОБЛ усиливается активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Помимо классических путей компенсации данного состояния, известен ренин-независимый механизм подавления ангиотензина II, опосредуемый витамином D. Достаточный уровень активной изоформы витамина D – 25(ОН)D<sub>3</sub> – может ингибировать экспрессию ангиотензиногена путем ингибирования продукции ядерного фактора транскрипции κВ (NF-κВ), и ангиотензиноген может быть конвертирован в ангиотензин II катепсином без участия ренина [8, 9]. Данная гипотеза может быть подтверждена результатами исследования J. Forgan и соавт. [10], установивших взаимосвязь между циркулирующим в плазме крови 25(ОН)D<sub>3</sub> и компонентами РААС у 184 пациентов без артериальной гипертензии, получивших нагрузочную дозу хлорида натрия за 3–7 дней до начала исследования. Авторами была выявлена ассоциация более низких значений 25(ОН)D<sub>3</sub> с повышенной концентрацией ангиотензина II, а также снижение активности ренина плазмы в ответ на введение ангиотензина II.

Преимущественно пожилой возраст, характерный для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, продемонстрированный в нашей выборке и соответствующий данным литературы, а также

Преимущественно пожилой возраст, характерный для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, продемонстрированный в нашей выборке и соответствующий данным литературы, а также

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ и ранними стадиями ХБП (Ме [25p–75p])					Таблица 1
Показатель	Группа				p
	1-я	2-я	3-я	4-я	
ОФВ <sub>1</sub> , %	72 (62–77)	52 (51–56)	46 (32–48)	40 (38–47)	p <sub>1-2</sub> =0,005 p <sub>2-3</sub> =0,001
Число обострений ХОБЛ в год	1 (0–1)	1 (1–2)	2 (1–3)	3 (2–4)	p <sub>3-4</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,02 p <sub>1-2</sub> =0,01
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,3 (27,1–37,5)	26,3 (25,4–28,6)	24,5 (21,5–27,1)	21,6 (20,9–26,8)	p <sub>3-4</sub> =0,03 p <sub>2-3</sub> =0,03
ИКЧ, пачко-лет	10 (5–23)	18 (11–27)	30 (18–38)	34 (21–38)	p <sub>2-3</sub> =0,007
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	76 (78–69)	72 (76–62)	69 (63–75)	62 (60–73)	p <sub>3-4</sub> =0,02 p <sub>2-3</sub> =0,03
Баллы по шкале GDS-15	5 (4–5)	6 (4–8)	8 (6–9)	11 (11–13)	p <sub>3-4</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,03 p <sub>1-2</sub> =0,03
25(ОН)D <sub>3</sub> , нг/мл	25 (20–26)	13 (18–9)	24 (22–25)	11 (5–14)	p <sub>1-2</sub> =0,001 p <sub>3-4</sub> =0,001
Кальций крови, ммоль/л:					
общий	2,38 (2,34–2,46)	2,4 (2,39–2,51)	2,37 (2,36–2,41)	2,41 (2,4–2,45)	Нд
ионизированный	1,21 (1,18–1,25)	1,19 (1,17–1,23)	1,2 (1,19–1,21)	1,22 (1,17–1,26)	Нд
ПТГ, пг/мл	65 (64–68)	69 (68–70)	62 (55–67)	76 (68–79)	p <sub>1-2</sub> =0,01 p <sub>3-4</sub> =0,001 p <sub>2-4</sub> =0,001

**Примечание.** ИКЧ – индекс курящего человека (число лет с выкуриванием по 1 пачке в день); p – достоверность различий между группами; Нд – различия недостоверны.

дефицит мышечной массы, сопровождающий нарастание тяжести течения ХОБЛ, также могут служить точкой приложения внекостных эффектов витамина D. С увеличением возраста происходит потеря мышечной массы (около 2 кг на каждую декаду жизни после 50 лет), что сопровождается снижением силы и работоспособности мышечной ткани [11]. Аналогичные изменения характеризуют течение ХОБЛ и рассматриваются в качестве системного проявления данного заболевания — кахексии [1]. Рецепторы к витамину D идентифицированы в мышечной ткани в обоих подтипах мышечных волокон, их количество прогрессирующе снижается с возрастом [12]. L. Seglia и соавт. [13] продемонстрировано увеличение числа рецепторов к витамину D в волокнах 2-го типа на фоне терапии препаратами витамина D по сравнению с плацебо.

Роль частоты обострений ХОБЛ в эффективности терапии витамином D, помимо указанных аспектов, также может объясняться необходимостью приема системных глюкокортикостероидов (ГКС). Доказано ингибиторное влияние ГКС на активность цитохрома P450 (1 $\alpha$ -гидроксилазы почек), участвующего в конечном превращении неактивного метаболита витамина D в его активную изоформу.

Согласно результатам нашего исследования, величина СКФ также достоверно влияла на эффективность терапии витамином D. В литературе широко обсуждается роль более низких показателей СКФ (<60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) в метаболизме витамина D, однако повышение уровня фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23), фиксируемое с ранних стадий ХБП, самостоятельно снижает экспрессию 1 $\alpha$ -гидроксилазы и увеличивает экспрессию 24-гидроксилазы, что препятствует конечной конверсии неактивной формы витамина D, а также может негативно отражаться на времени достижения целевого значения и служить точкой приложения расхода вводимого препарата. К причинам постоянного снижения уровня витамина D можно отнести и протеинурию, зарегистрированную у большинства наших пациентов, посредством которой происходит потеря 25(ОН)D<sub>3</sub>-связывающего белка.

Депрессивные расстройства, рассматриваемые как системное проявление ХОБЛ, также достоверно влияли на эффективность проводимой терапии. Влияние витамина D на функционирование головного мозга опосредовано наличием рецепторов к нему в нейронах и глиальных клетках, и возможностью синтеза клетками головного мозга 1 $\alpha$ -гидроксилазы в областях, имеющих определяющее значение в реализации функции познания [14]. Достаточное количество активной изо-

формы витамина D — 1,25(ОН)D<sub>3</sub> снижает выработку оксида азота, подавляя экспрессию индуцируемой NO-синтазы в спинном и головном мозге. Доказано, что высокий уровень оксида азота обладает противовоспалительным эффектом, принимает участие в развитии нейродегенеративных расстройств и нейротоксичности. Витамин D вовлечен в нейрофизиологию на уровне транскрипции генов, участвуя в регуляции синтеза ацетилхолина и дофамина [15, 16], в результате чего при тяжелом гиповитаминозе D наблюдается снижение скорости нервной проводимости. Таким образом, депрессивное расстройство может стать «точкой приложения» терапии витамином D и причиной поддержания низкого его значения ввиду необходимости потребления, что подтверждается рядом исследований. Так, R. Jorde и соавт., изучавшими эффективность различных способов введения препаратов витамина D у пациентов с выраженными депрессивными расстройствами и тяжелым дефицитом указанного витамина, не получено достоверных положительных результатов в течение 4 мес терапии; авторы объясняют это тем, что пациенты не достигли терапевтических значений уровня витамина D [17].

Таблица 2  
Факторы, влияющие на эффективность терапии неактивным витамином D у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек при недостаточности (в числителе) и дефиците (в знаменателе) 25(ОН)D<sub>3</sub>

Показатель	$\beta$	p*
25(ОН)D <sub>3</sub> , нг/мл	0,2702541 -0,08845	0,0001 0,0307
ОФВ <sub>1</sub> , %	-0,04623 -0,03137	0,0018 0,2117
Число обострений ХОБЛ в год	0,3717 0,3597	0,0001 0,0119
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,03549 0,06571	0,2266 0,0397
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	-0,03851 -0,04952	0,0031 0,0054
Баллы по шкале GDS-15	0,0369 0,1600	0,7212 0,0460

Таблица 3  
Динамика значений уровня 25(ОН)D<sub>3</sub> у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек на фоне приема 7000 МЕ неактивного витамина D

Группа	Срок исследования, нед			
	24	36	48	60
1-я	48 (41–51)	42 (38–46)	38 (35–49)	36 (35–41)
2-я	45 (41–49)	36 (30–42)	36 (34–39)	33 (32–36)
3-я	46 (44–49)	37 (33–42)	33 (32–39)	32 (31–36)
4-я	41 (39–44)	34 (33–36)	26 (21–28)	–

В нашем исследовании в группе пациентов с дефицитом витамина D достоверным фактором, влияющим на терапию витамином D, стал ИМТ, колеблющийся преимущественно в пределах нормальных значений. По данным литературы, пациентам с избыточной массой тела и ожирением нужны более высокие дозы препаратов витамина D для достижения целевых его значений [18].

Таким образом, при ХОБЛ более низкие значения ИМТ в совокупности с более частыми обострениями ХОБЛ можно рассматривать как маркер тяжести течения ХОБЛ для пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, а прогрессирующее снижение безжировой массы тела при нормальных значениях ИМТ, характерное для пациентов с ХОБЛ, компенсаторно приводит к увеличению доли жировой массы, что требует назначения более высоких доз витамина D [19, 20].

По результатам данного исследования сделаны следующие выводы:

- для достижения терапевтических уровней витамина D у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ и дефицитом витамина D, тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ с дефицитом и недостаточностью витамина D в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек целесообразно увеличение продолжительности приема 7000 МЕ неактивного витамина D;
- факторами, влияющими на эффективность терапии неактивным витамином D у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек с уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3 < 20$  нг/мл, являются частота обострений ХОБЛ в год, СКФ, показатели суммы баллов по шкале GDS-15 и ИМТ;
- эффективность терапии витамином D у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек с уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3 20\text{--}29$  нг/мл опосредована величиной ОФВ<sub>1</sub>, частотой обострений ХОБЛ в год и СКФ;
- На 48-й неделе терапии 2000 МЕ неактивного витамина D у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек с уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3 < 20$  нг/мл происходит дальнейшее снижение уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (ниже терапевтических значений).

\*\*\*

*Конфликт интересов отсутствует.*

## Литература/Reference

1. Report GOLD: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.org>
2. Zhu B., Zhu B., Xiao C. et al. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015; 10: 1907–16. DOI: 10.2147/COPD.S89763.

3. Martineau A., James W., Hooper R. et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial // Lancet Respir. Med. – 2015; 3 (2): 120–30. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70255-3.

4. 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.

5. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Мухин А.В. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции // Клин. нефрол. – 2014; 2: 4–29 [Moiseev V.S., Muhin N.A., Muhin A.V. et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection // Clin. Nephrol. – 2014; 2: 4–29 (in Russ.)].

6. Rafiq R., Prins H., Boersma W. et al. Effects of daily vitamin D supplementation on respiratory muscle strength and physical performance in vitamin D-deficient COPD patients: a pilot trial // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2017; 12: 2583–92. DOI: 10.2147/COPD.S132117.

7. 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.

8. Deb D., Chen Y., Zhang Z. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses high glucose-induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF-(kappa)B pathway // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2009; 296 (5): F1212–8. DOI: 10.1152/ajprenal.00002.2009.

9. Graciano M., Cavaglieri Rde C., Dellè H. et al. Intrarenal Renin-Angiotensin system is upregulated in experimental model of progressive renal disease induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004; 15 (7): 1805–15.

10. Forman J., Williams J., Fisher N. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans // Hypertension. – 2010; 55 (5): 1283–8. DOI: 10.1161/hypertensionaha.109.148619.

11. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Являнская В.В. Особенности исследования состава тела у больных хронической обструктивной болезнью легких. // Пульмонология. – 2018; 28 (4): 453–9 [Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Yavlyanskaya V.V. Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Pulmonology. – 2018; 28 (4): 453–9 (in Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-453-459.

12. Bischoff-Ferrari H., Borchers M., Gudat F. et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age // J. Bone Miner. Res. – 2004; 19 (2): 265–9.

13. Ceglia L., Niramitmahapanya S., da Silva Morais M. et al. A randomized study on the effect of vitamin D<sub>3</sub> supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013; 98 (12): E1927–35. DOI: 10.1210/jc.2013-2820.

14. Corraini P., Henderson V., Ording A. et al. Long-term risk of dementia among survivors of ischemic or hemorrhagic stroke // Stroke. – 2017; 48 (1): 180–6. DOI: 10.1161/strokeaha.116.015242.

15. Annweiler C., Schott A., Berrut G. et al. Vitamin D and ageing: neurological issues // Neuropsychobiology. – 2010; 62 (3): 139–50. DOI: 10.1159/000318570.

16. Алексеева Н. Взаимосвязь витамина D и нарушений сна при метаболическом синдроме // Врач. – 2017; 9: 61–3 [Aleksееva N. A relationship between vitamin D and sleep disorders in metabolic syndrome // Vrach. – 2017; 9: 61–3 (in Russ.)].

17. Jorde R., Kubiak J. No improvement in depressive symptoms by vitamin D supplementation: results from a randomised controlled trial // J. Nutr. Sci. – 2018; 7:e30. DOI: 10.1017/jns.2018.19.

18. Binkley N., Borchardt G., Siglinsky E. et al. Does vitamin d metabolite measurement help predict 25(OH)D change following vitamin D supplementation? // Endocr. Pract. – 2017; 23 (4): 432–41. DOI: 10.4158/ep161517.or.

19. de Blasio F., de Blasio F., Miracco Berlingieri G. et al. Evaluation of body composition in COPD patients using multifrequency bioelectrical impedance analysis // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016; 11: 2419–26. DOI: 10.2147/copd.s110364.

20. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации / М., 2015 [Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Klinicheskie rekomendatsii / М., 2015 (in Russ.)].

21. Максимова М.Н., Струков В.И., Радченко Л.Г. Динамика содержания витамина D в сыворотке крови с транзиторным гипотиреозом в зависимости от способа профилактики рахита // Рос. вестн. перинатол. и педиат. – 2015; 60 (4): 159–60 [Maksimova M.N., Strukov V.I., Radchenko L.G. Dinamika soderzhaniya vitamina D v syvorotke krovi s tranzitornym gipotireozom v zavisimosti ot sposoba profilaktiki rakhita // Ros. vestn. perinatol. i pediat. – 2015; 60 (4): 159–60 (in Russ.)].

---

## **EFFICIENCY OF THERAPY WITH INACTIVE VITAMIN D IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE CONCURRENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

*Professor E. Bolotova<sup>1</sup>, MD; V. Yavlyanskaya<sup>1, 2</sup>; A. Dudnikova<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences*

*<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar*

*<sup>2</sup>Territorial Clinical Hospital Two, Krasnodar*

*The authors have investigated the factors influencing the efficiency therapy and estimated the time of course of changes in the provision of vitamin D by the level of its active metabolite 25(OH)D<sub>3</sub> in patients with chronic obstructive pulmonary disease concurrent with early renal dysfunction during treatment with drugs containing inactive vitamin D<sub>3</sub>.*

**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, inactive vitamin D, risk factors.*

**For citation:** *Bolotova E., Yavlyanskaya V., Dudnikova A. Efficiency of therapy with inactive vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease concurrent with chronic kidney disease // Vrach. – 2019; 30 (11): 58–63. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-13>*