

**ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ
И РЕНАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ: ПРОБЛЕМЫ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ
В УСЛОВИЯХ НИЗКОГОРЬЯ**

Д.В. Долгалев, А.А. Ибрагимов, Р.Р. Калиев

Кыргызская Государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Цель исследования: раннее выявление умеренно увеличенной альбуминурии и анализ функционального состояния почек при хронической обструктивной болезни легких в условиях низкогорья. Материал и методы: Обследовано 82 пациента с ХОБЛ различной степени тяжести и 10 здоровых лиц. Средний возраст составил 60,53+15,48 лет. Всем пациентам проводились определение умеренно увеличенной альбуминурии, оценка ФВД и показателей ренальной функции.

Результаты: У пациентов с ХОБЛ наблюдается раннее и существенное изменение показателей функции почек, которые коррелируют со степенью бронхиальной обструкции.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, умеренно увеличенная альбуминурия.

**ӨПКӨЛӨРДҮН ӨНӨКӨТ КЕПТЕЛМЕ ДАРТТАРЫ ЖАНА
РЕНАЛДЫК КОНТИНУУМ: ЖАПЫЗ ТООЛУУ ШАРТТАРДА
КОМОРБИДДИК АБАЛДАР КӨЙГӨЙЛӨРҮ**

Д.В. Долгалев, А.А. Ибрагимов, Р.Р. Калиев

И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медицина академиясы,
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Резюме. Изилдөө максаты: орточо жогору альбуминуринди эрте табуу жана жапыз тоолуу шарттарда өпкөлөрдүн өнөкөт кептелме дарттарында бөйрөктөрдүн функционалдык абалынын анализи.

Материал жана методдор: ар кандай оордук даражасындагы ӨӨКД менен 82 бейтап жана 10 дени соолор текшерилди. Орточо курак 60,53+15,48 жашты түздү. Бардык бейтаптарга орточо жогору альбуминуринди аныктоо, СДК жана реналдык функциянын көрсөткүчтөрүн баалоо жүргүзүлдү.

Натыйжалар: ӨӨКД менен бейтаптарда бронхиалдык кептелме даражасы менен корелляцияланган бөйрөк кызматынын көрсөткүчтөрүнүн эрте жана олуттуу өзгөрүшү байкалууда.

Негизги сөздөр: өпкөлөрдүн өнөкөт кептелме дарттары, бөйрөктүн өнөкөт дарты, орточо жогору альбуминурия.

**CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND RENAL CONTINUUM: PROBLEMS
OF COMORBID CONDITIONS OF LOWLANDS**

D.V. Dolgalev, A.A. Ibragimov, R.R. Kaliev

Kyrgyz State Medical Academy n.a. I.K. Akhunbaev,
Bishkek, The The Kyrgyz Republic

Summary. The purpose of the study: early detection of moderately increased albuminuria and analysis of the functional state of the kidneys in chronic obstructive pulmonary disease in conditions of lowlands.

Material and methods: 82 patients with COPD of varying severity and healthy people were examined. The average age was 60,53+15.48. All patients underwent determination of moderately increased albuminuria, assessment of respiratory function and indicators of renal function.

Results: There is an early and significant change in indicators of kidney function that correlate with the degree of bronchial obstruction in COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, moderately increased albuminuria.

Введение. Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и заболеваний мочеполовой системы составляет по данным различных исследований от 32% [1] до 47,3% [2]. В то же время частота изменений почек у больных

ХОБЛ посекционным данным составляет 60,5% [3]. К наиболее вероятным причинам подобной комбинации патологии легких и почек можно отнести генетическую предрасположенность, а также табакокурение как наиболее агрессивный

фактор риска [4-6, 18, 19, 25-26]. Для формирования патологических процессов в ренальной системе важную роль играет наслаивание таких влияний как инфекционного, токсического, гипоксемического и циркуляторного факторов, связанных с изменениями в легких. Имеются также данные о том, что нарушение функционального состояния почек у больных ХОБЛ прогрессирует параллельно тяжести как основного заболевания, так и из-за дальнейших прогрессирующих снижений почечного плазмотока, клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции, кровотока с увеличением сопротивления сосудов почек [7-10, 20, 21]. Одновременно морфологические поражения в легких осложняют и усугубляют течение хронических заболеваний почек [11, 12, 22]. Многочисленными исследователями выделены следующие основные патогенетические факторы, приводящие к поражению почек: активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон; воспаление; дисбаланс между системой NO и активными формами кислорода; гиперактивация симпатической нервной системы [13-17, 23-24].

Известно, что одним из наиболее ранних маркеров ренального повреждения, а именно фильтрационного барьера клубочков, являются умеренно увеличенная альбуминурия (УУА). У пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, данный показатель тесно взаимосвязан с сердечно-сосудистым фактором риска, повышением частоты коронарной болезни сердца (КБС), а также дальнейшим ухудшением прогноза заболевания [27]. В нескольких исследованиях описана непрерывная связь между кардио-васкулярной и не сердечно-сосудистой смертностью с одной стороны и УУА с другой [28-30]. В то же время оценке УУА при патологии легких, в частности при ХОБЛ, посвящены лишь единичные исследования. Так Vulcun E. и соавт. [31] сообщают о ее большей частоте среди больных с ХОБЛ и о тесной почти линейной связи со степенью насыщения гемоглобина кислородом. Сходные данные приводят Casanova C. и соавт. [32-34]. При этом авторы подчеркивают, что особенности взаимосвязи УУА со степенью гипоксии при различной степени тяжести ХОБЛ, а также ее прогностическая роль при данном заболевании являются в настоящее время не выясненными.

Целью данного исследования является изучение частоты УУА, а также особенности функционального состояния мочевыделительной системы у больных с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести, что позволит дать сравнительный

анализ выявленных клинико-функциональных нарушений.

Материал и методы

Обследованы в условиях низкогорья (г.Токмок, Кыргызская Республика расположенного на 762 метрах над уровнем моря) 82 пациента (в т.ч. 38 мужчин и 44 женщин), имеющих ХОБЛ с различной степенью тяжести. Средний возраст данных больных составил $60,53 \pm 15,48$ лет. Диагноз ХОБЛ и оценку степени тяжести устанавливали в соответствии с критериями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2011).

У всех больных анализировали такие показатели, как функция внешнего дыхания (ФВД): объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ 1%), индекс Тиффно, объем форсированного выдоха за 1 секунду/форсированную жизненную емкость легких (ОФВ 1/ ФЖЕЛ %), моментную объемную скорость выдоха при 25, 50, 75%, л/сек (МОС25, МОС50, МОС75 л/сек). Для установления оценки степени тяжести изучали одновременно клинические симптомы, характерные для каждой из них, такие как кашель, одышку в покое и после физической активности, наличие мокроты. В зависимости от степени тяжести ХОБЛ все больные были разделены на три группы. В первую группу отнесли 27 больных с легкой степенью тяжести ХОБЛ. Вторую группу составили 32 пациента со средней степенью тяжести ХОБЛ и в третью группу вошли 23 пациента с тяжелым течением ХОБЛ. Все группы больных были сопоставимы между собой по полу и возрасту. Контрольная группа (КГ) состояла из 10 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой испытуемых пациентов. Суммарная ренальная функция оценивалась с помощью расчета скорости клубочковой фильтрации (pСКФ). Одновременно проводились анализы протеинурии, лейкоцитурии, гематурии, концентрации общего белка и креатинина сыворотки крови. Параметры УУА выявляли с помощью Альбу-тест amicroalbuphan (Erbalachema)

Статистическая обработка, полученных данных, проводилась при помощи программы STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде средней величины \pm стандартного отклонения. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Достоверность различий между группами выясняли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, а также параметрического t-критерия Стьюдента. При множественных сравнениях использовались критерии Крускала-Уолиса и дис-

персионный анализ с вычислением коэффициента F и последующим post-hoc анализом. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Показатели функции внешнего дыхания среди больных, анализируемых групп, представлены в табл. 1

Таблица 1

Параметры ФВД в зависимости от тяжести хронической обструктивной болезни легких.

Параметры	Обследуемые группы			
	КГ (n=10)	1-я гр (n=27)	2-я гр (n=32)	3-я гр (n=23)
ОФВ1, %	108,4 ± 13,79	86,29 ± 10,74*	71,95 ± 18,35*	40,65 ± 12,90*
ОФВ1/ФЖЕЛ, (%)	103,7 ± 4,87	94,95 ± 13,97*	78,64 ± 12,53*	61,69 ± 15,23*
МОС25, (л/сек)	79,80 ± 17,45	60,85 ± 24,36*	41,22 ± 17,95*	16,75 ± 9,15*
МОС50, (л/сек)	104,1 ± 20,40	59,47 ± 20,73*	34,51 ± 15,88*	15,10 ± 11,56*
МОС75, (л/сек)	98,00 ± 8,64,	58,93 ± 23,27*	36,31 ± 12,39*	16,9 ± 7,16*

Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с группой контроля; различия между группами больных ХОБЛ достоверны ($p < 0,01$).

Как и ожидалось, значения бронхиальной проходимости оказались у больных ХОБЛ существенно снижены в сравнении с группой здоровых лиц ($p < 0,01$) (табл. 1). При этом отмечалось

закономерное ухудшение вентиляционных индексов по мере прогрессирования заболевания ($p < 0,01$).

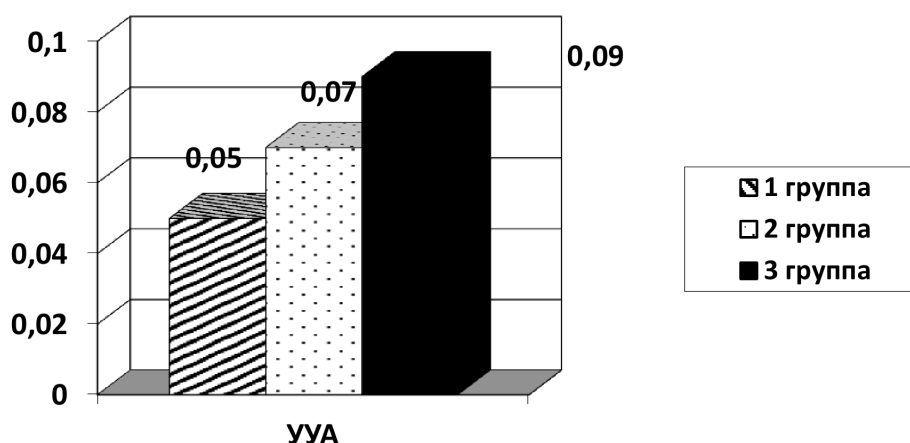


Рисунок 1. Показатели умеренно увеличенной (микро)-альбуминурии в зависимости от степени тяжести ХОБЛ.

При изучении величины УУА по мере нарастания бронхиальной обструкции при ХОБЛ нами были получены следующие результаты. Оказалось, что уровень УУА у больных 2-ой группы, составив $0,07 \pm 0,04$ г/л, что имело тенденцию к подъему, чем у пациентов с легким течением ХОБЛ ($0,05 \pm 0,03$ г/л, $p > 0,05$). Наиболее выраженная УУА регистрировалась у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, которая достигала $0,09 \pm 0,03$ г/л и существенно превосходила аналогичные показатели как среди больных 1-ой ($p < 0,001$), так и 2-ой группы ($p < 0,05$), соответственно (рис 1).

При изучении взаимосвязи изменений со стороны ренальной функции с выраженностью

bronхообструктивного синдрома нами были зафиксированы следующие данные. Больные ХОБЛ в сравнении с контрольной группой имели достоверно более низкие показатели фильтрационной функции, что выражалось в росте концентрации креатинина сыворотки крови, а также в уменьшении рСКФ. При этом отмечалось явное прогрессивное ухудшение почечной функции по мере нарастания тяжести бронхообструктивного синдрома. В частности, рСКФ при легком, средне-тяжелом и тяжелом течении ХОБЛ составила $98,0 \pm 11,3$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, $68,8 \pm 7,4$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ и $64,5 \pm 5,5$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ соответственно ($p < 0,01$). Аналогичная динамика отмечалась в отношении содержания креатинина сыворотки крови ($p < 0,01$) (табл. 2).

Показатели функционального состояния почек у пациентов в зависимости от степени тяжести ХОБЛ

Параметры	Обследуемые группы			
	КГ(n=10)	1-я гр.(n=27)	2-я гр.(n=32)	3-я гр.(n=23)
СКФ, мл/мин/1,73м ²	102,2 ± 8,06	97,96 ± 11,25*	68,84 ± 7,44*°	64,47 ± 5,45*°
Протенурия, г/л	0,27 ± 0,07	0,39 ± 0,09*	0,74 ± 0,28*°	2,02 ± 0,60*°∨
Лейкоцитурия, в п/з	8,80 ± 2,52	11,74 ± 3,81*	16,68 ± 2,94*°	15,65 ± 4,95*°
Эритроцитурия, в п/з	0,10 ± 0,31	1,22 ± 1,21*	1,34 ± 1,53*	1,96 ± 1,66*°
Общий белок сыворотки крови, в г/л	79,30 ± 5,57	69,62 ± 7,51 *	67,68 ± 6,94*	63,52 ± 8,16*°
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	92,2 ± 19,35	95,59 ± 21,13*	155,8 ± 27,73*°	184,3 ± 34,84*° ∨

Примечание: * - $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля; ° - $p < 0,05$ в сравнении с больными ХОБЛ 1-ой группы; ∨ - $p < 0,05$ в сравнении с больными ХОБЛ 2-ой группы.

Также, было выявлено нарастание степени повреждения почечного фильтра, о чем свидетельствует неуклонный подъем количества белка в моче при прогрессировании ХОБЛ (0,39 ± 0,09 г/л, 0,74 ± 0,28 г/л и 2,02 ± 0,60 г/л на 1- 3 - стадиях ХОБЛ, соответственно, $p < 0,01$ между группами и $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля) одновременно с параллельным снижением концентрации общего белка сыворотки крови ($p < 0,01$) (табл. 2). Анализ клеточного состава мочевого осадка, показал нам увеличение числа лейкоцитов и эритроцитов у исследуемых с ХОБЛ ($p < 0,01$), причем наибольшее их количество в мочевом осадке регистрировалось у пациентов с тяжелым течением заболевания (табл. 2).

Заключение

Таким образом, можно согласиться с результатами многочисленных исследований, посвященных проблеме ХОБЛ с системными проявлениями, когда у таких пациентов отчетливо прослеживаются и функциональные изменения со стороны почек. Нами было выявлено прогрессивное нарастание УУА в условиях низкогогорья (г. Токмок) по мере утяжеления течения ХОБЛ, что совпадает с данными ряда публикаций [32-34] о взаимосвязи степени гипоксемии при данном заболевании с нарушением фильтрационного барьера клубочков. Представляется наиболее важным обнаружение прямой ассоциации степени УУА с эволюцией ХОБЛ, что в дальнейшем позволит рассматривать ее в качестве маркера тяжести течения заболевания. Данное положение согласуется, также с нашими, ранее полученными результатами в условиях низкогогорья (г. Токмок), а именно о линейном снижении фильтрационной способности почек, по мере нарастания ХОБЛ [35]. Необходимы дальнейшие исследования для детального ответа на вопрос: является ли УУА

наряду со СКФ просто маркером почечного повреждения при ХОБЛ или все же имеет самостоятельное прогностическое значение при данной ассоциированной патологии. Высокая частота сопутствующей патологии со стороны мочеполовой системы ведет к взаимному отягощению заболеваний и других систем. Наличие признаков патологии мочеполовой системы у больных ХОБЛ требует проведения дополнительного обследования для последующей медикаментозной коррекции.

Выводы

1. Наличие в условиях низкогогорья умеренно увеличенной (микро)-альбуминурии является наиболее ранним маркером проявления почечного повреждения при ХОБЛ, которая отмечается у пациентов с легким течением и нарастает далее по мере ее прогрессирования.
2. У пациентов с ХОБЛ в условиях низкогогорья наблюдаются наиболее существенные изменения показателей функции почек, которые коррелируют со степенью бронхиальной обструкции.

Литература:

1. Shelepenko A.F., Mironov M.B., Sidorov J.A. The association visceral a pathology at patients ХОБЛ. 16th National Congress by pulmonary disease. St.-Petersburg 2006: 238.
2. Kirillov M.M., Shashina M.M., Bocharov A.V., etc. Pathology of kidneys at nonspecific diseases of lungs. Pulmonology 2000; 2: 84-87.
3. Mashencheva E.V. The association a pathology at lungs sick of chronic obstructive pulmonary disease. 17th National Congress by pulmonary disease. Kazan 2007:239.
4. Shishkin A.N. Smoking and a nephritic pathology. New St.-Petersburg medical sheets 2004; 4: 112-116.

5. Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Клин.мед.* 2005; 9: 10-16.
6. Halimi J. M., Vol S. et al. Effect of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population // *Kidney Int.* 2000; 58: 1285-1292.
7. Pinto-Sietsma S.J., Mulder J., Janssen W.M. et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133 (8: 585)–591.
8. Ivanova D.A., Sporova O.E., Belenkova S.V., Statsenko M.E. Features of a functional condition of kidneys at patients CHF (chronic heart failure) and chronic obstructive pulmonary disease. I congress of a society of experts in heart failure. Moscow 2006:62.
9. Mukonina V.N. Proteinuria at lungs sick of chronic obstructive pulmonary disease. Xth the National Congress by pulmonary disease. St.-Petersburg 2000:305.
10. Vohmintseva I.V., Menshikov I.G. Diagnostics of the latent infringements of a nephritic blood-groove at sick of a chronic obstructive bronchitis. XI th National Congress by pulmonary disease. Moscow, 2001:145.
11. Brodskaja T.A., Nevzorov V.A, Geltser B.I., Motkina E.V. Endothelial dysfunction and chronic diseases of lungs. *Rubbed. Archive* 2007; 3: 76–84.
12. Batoryaliev T.A., Mahmudhodzhaev S.A., Pataraja S.A., etc. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction. A part IV. Chronic diseases of lungs. *Cardiology* 2006; 5: 77–88.
13. MacNee W. Pathophysiology of corpulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1994; 150: 833–852.
14. Kanazawa Y., Shiraishi S., Hirata K., Yashikawa J. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxy-nitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 106–109.
15. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574–580.
16. Avdeev S. System effect satpatients COPD. *The-doctor*2006; 12:3–10.
17. Chuchalin A.G. *Respiratory medicine.* M: Geotar-media; 2007. 593 – 605.
18. Maslov O.I, Landyshev J.S., Lenshin A.V. Function of external breath and feature regional ventilation of lungs at patients with chronic renal failure. *Pacific medical magazine* 2004; 4 (18: 44)–46
19. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // *Пульмонология* 2007; Т.2: 104-116.
20. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания Часть II. Хроническая обструктивная болезнь легких и некардиальные поражения // *Российский медицинский журнал* 2013; Т.16: 246-249.
21. Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б. Патология мочеполовой системы у больных с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца // *Клин.медицина* 2008; Т.10: 23-28.
22. Бугаенко В.В., Слободской В.А., Товстуха В.В. Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких // *Украинский кардиологический портал* 2011; Т.5: 72-78
23. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // *Пульмонология* 2008; Т.2: 5-14.
24. Бродская Т.А. Невзорова В.А. Гельцер Б.И. и др. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания // *Тер.арх.* 2007; 3: 76-84.
25. Дзгоева Ф.У., Кутырина И.М., Мусселиус С.Г. и др. Дисфункция эндотелия при тяжелых формах острой почечной недостаточности. Новые подходы к патогенетической терапии // *Тер.арх.* 2005; 6: 35-39.
26. Orth S.R. Smoking – a renal risk factor. *Nephron* 2000; 86: 12–26
27. Chuahirun T., Khanna A., Kimball K. et al. Cigarette smoking and increased urine albumin excretion are interrelated predictors of nephropathy progression in type 2 diabetes // *Kidney Disease* 2003; 41: 13-21.
28. Hemlin M., Ljungman S., Carlson J. et al. The effects of hypoxia and hypercapnia on renal and heart function, haemodynamics and plasma hormone levels in stable COPD patients // *Clin Respiratory* 2007; 1 (2): 80-90.
29. Parving H.H. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335: 1682-1683.
30. Ruilope L.M., Rodicio J.L. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 962-967.
31. Hellege H. L., Fidler V., Diercks G., F. et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population/ *Circulation* 2002; 106: 1777-1782.

32. Vulcun E., Ekici M., Ekici A., Kisa U. *Microalbuminuria in chronic obstructive pulmonary disease. COPD* 2013; 10(2): 92-186.
33. Casanova C., Torres J.P., Navarro J. et al. *Microalbuminuria and hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Crit Care Med.* 2010; 182(8): 1004-1010.
34. Vulcun E., Ekici M., Ekici A. et al. *Microalbuminuria in obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath* 2015. [Epub ahead of print].
35. Долгалева Д.В., Ибрагимов А.А., Калиев Р.Р. *Функциональное состояние почек при хронической обструктивной болезни легких в условиях низкогорья. //Вестник КГМА* 2015; 3:57-61.