

**Государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования Кыргызско - Российский
Славянский Университет
имени первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина**

На правах рукописи

УДК 616.61:616.24 (1-21) (575.2) (043.3)

Кинванлун Ибрагим Гадирович

**Клинико – патогенитическая характеритика дисфункции почек у
больных хронической обструктивной болезнью легких**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сабиров Ибрагим Самижонович

Бишкек - 2024

СОДЕРЖАНИЕ

	стр. с-по
СОДЕРЖАНИЕ.....	2-4
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5-6
ВВЕДЕНИЕ.....	7-12
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13-38
1.1. Взаимоотношение функции легких и почек: патофизиологические аспекты.....	13-16
1.2. Современные аспекты факторов риска хронической обструктивной болезни легких.....	16-23
1.3. Дисфункция почек у больных хронической обструктивной болезнью легких: факторы риска и двунаправленное действие системных эффектов.....	23-27
1.4. Хроническая обструктивная болезнь легких, как фактор риска развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции.....	28-30
1.5. Гемодинамические факторы прогрессирования дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.....	30-32
1.6. Роль эндотелина-1 в возникновении дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.....	32-34
1.7. Возможности оценки индексов сопротивления почечных артерий при различных заболеваниях почек.....	34-38
Глава 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39-52
2.1. Контингент обследованных лиц и общая характеристика работы.....	39-43
2.2. Методы исследования.....	44-52
2.2.1. Общеклинические обследования.....	44-45
2.2.2. Оценка функциональных тестов.....	45-47
2.2.3. Лабораторные исследования.....	47-49
2.2.4. Инструментальные обследования.....	50-52
2.3. Статистические методы исследования.....	52-52

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

И ОБСУЖДЕНИЙ.....	53-101
3.1. Клинико-функциональная характеристика развития дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.....	53-61
3.1.1. Показатели скорости клубочковой фильтрации у больных хронической обструктивной болезнью легких.....	53-60
3.1.2. Клинико-anamnestическая оценка состояния почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.....	60-61
3.2. Исследование значения концентрации альбумин-креатининового соотношения в моче и сывороточного эндотелина-1 у больных хронической обструктивной болезнью легких.....	61-75
3.2.1. Уровни альбуминурии и альбумин-креатининового соотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких.....	61-67
3.2.2. Уровень эндотелина-1 и взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами хронической обструктивной болезни легких.....	67-73
3.2.3. Взаимосвязь концентрации эндотелина-1 и маркеров дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.....	74-75
3.3. Оценка доплерографических показателей сосудов почек у больных хронической обструктивной болезнью легких	76-83
3.3.1. Показатели ультразвукового и доплерографического исследований сосудов почек в зависимости от степени тяжести бронхообструктивного синдрома.....	76-80
3.3.2. Взаимосвязь индекса сопротивления почечных артерий с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами хронической обструктивной болезни легких.....	80-83
3.4. Сравнительный ассоциативный анализ маркеров дисфункции почек с клинико-лабораторными параметрами больных с хронической обструктивной болезнью легких.....	83-87
3.4.1. Показатели биомаркеров дисфункции почек и системного воспаления в зависимости от уровня сатурации крови у больных хронической	

обструктивной болезнью легких	83-85
3.4.2. Анализ маркеров ренальной дисфункции в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации у больных хронической обструктивной болезнью легких.....	85-87
3.5. Сравнительный анализ маркеров дисфункции почек при хронической обструктивной болезни легких с учетом половой принадлежности и возрастных особенностей.....	88-97
3.5.1. Половые различия частоты и структуры альбуминурии и расчетной скорости клубочковой фильтрации.....	88-93
3.5.2. Взаимосвязь гломерулярной фильтрации и альбуминурии с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами при хронической обструктивной болезни легких с учетом половой принадлежности	93-96
3.5.3. Сравнительный анализ возрастных аспектов дисфункции почек при хронической обструктивной болезни легких.....	96-97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102-102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103-103
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	104-130
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	131-132

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

AT-I	– ангиотензин-1
AT-II	– ангиотензин-II
PI	– пульсационный индекс
KDIGO	– kidney disease: Improving Global Outcomes
mMRC	– Medikal Research Council Dyspnea
SatO ₂	– насыщение крови кислородом
TNF	– фактор некроза опухоли
TGF-β	– трансформирующий фактор роста
HIF	– Hypoxia-inducible factor
GOLD	– Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
CO ₂	– двуокись углерода
CAT	– COPD Assessment Test
АКМ	– альвеолярно-капиллярная мембрана
АКС	– альбумин-креатининовое соотношение.
ДН	– дыхательная недостаточность
ИМТ	– индекс массы тела
ИФА	– иммуноферментный анализ
ЛГ	– легочная гипертензия
ЛСК	– линейная скорость кровотока
МВЗ	– мочевыделительные заболевания
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за 1 первую секунду
ПЖСН	– правожелудочковая сердечная недостаточность
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САС	– симпатoadреналовая система
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания

ТФН	– толерантность к физической нагрузке
ФВД	– функция внешнего дыхания
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ХЛС	– хроническое легочное сердце
ЧОГ	– частота обострений в год
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭТ-1	– эндотелин-1
ТШХ	– тест 6-минут ходьбы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире. В разных странах мира частота распространенности ХОБЛ колеблется от 7,8 до 19,7 % населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ входит в тройку причин смертности в мире, от которой ежегодно погибают около 2,8 млн человек, составляя 4,8 % всех причин смертности. По данным глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ, показано, что около 10 % взрослого населения более 40 лет страдают этой болезнью [125, с. 8], а по расчетам центра обучения пациентов Стэнфордского университета, распространенность хронических неинфекционных заболеваний легких к 2049 году увеличится на 300 %. Распространенность ХОБЛ умеренного и выше течения, по данным глобального исследования Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD), среди больных старше 40 лет составила $10,1 \pm 4,8$ %; при этом среди мужчин этот показатель равнялся $11,8 \pm 7,9$ %, женщин – $8,5 \pm 5,8$ % [155, с. 5].

По данным Республиканского медико-информационного центра Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (КР) на 2017 год число больных ХОБЛ в Кыргызстане достигло 200 тыс. и продолжает неуклонно расти. Городская среда, как место проживания, характеризуется повышенным риском развития заболеваний респираторной системы за счет интенсивного увеличения химического, физического и биологического загрязнения атмосферного воздуха независимо от сезонности заболевания вносит весомый вклад в развитие и прогрессирование ХОБЛ [87, с. 415, 109, с. 468]. Данные исследования Б. М. Естебесовой и соавт. показали, что в Кыргызстане частота ХОБЛ значительно выше по сравнению с результатами международных исследований [12, с. 12], а по данным Н. Н. Бримкулова и соавт., в Кыргызстане регистрируется высокая частота курильщиков как

среди мужчин, так и женщин трудоспособного возраста [43, с. 68]. Под руководством академика М. М. Миррахимова [33, с. 155, 34, с. 3] и его учеников профессоров Р. Р. Калиева и Т.М. Сооронбаева проводились научные исследования по изучению ХОБЛ, а также особенности течения болезней нефрологического профиля в условиях низкогорья [24, с. 461, 26, с. 97]. ХОБЛ в настоящее время считается системным заболеванием с множественными внелегочными проявлениями, такими как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет, костно-минеральные нарушения, анемия, тревожно-депрессивные расстройства [137, с. 16, 150, с. 1758, 157, с. 2, 209, с. 4]. Результаты зарубежных и российских исследований последних лет показывают, что у больных ХОБЛ в ряде случаев развивается дисфункция почек [9, с. 119, 133, с. 1229]. Это обусловлено тем, что при формировании ХБП на фоне ХОБЛ, имеются схожие факторы риска, такие как: табакокурение, воспаление, формирование эндотелиальной дисфункции (ЭД), гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), белково-энергетическая недостаточность, создающие предпосылки для развития и прогрессирования дисфункции почек [200, с. 58, 177, с. 4]. Однако вклад внелегочных проявлений ХОБЛ в формирование ХБП мало изучен. В частности, отсутствуют данные о патогенетических механизмах развития почечной дисфункции у больных ХОБЛ. Остаются малоизученными гендерные различия альбуминурии (АУ), роль вазоконстрикторного пептида эндотелин-1 (ЭТ-1) в прогрессировании ХБП, а также особенности доплерографических показателей почечной гемодинамики на различной степени тяжести ХОБЛ. Обоснованием к изучению патофизиологических аспектов формирования пульморенального синдрома является отсутствие эффективных методов лечения для предотвращения прогрессирования поражения почек. Поэтому важность исследований клеточных и молекулярных механизмов прогрессирования дисфункции почек при ХОБЛ не вызывает сомнения. Таким образом, изучение патогенетических

механизмов развития дисфункции почек у больных ХОБЛ является сложной задачей, интерес и актуальность которой будет только возрастать.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.

Диссертационная работа выполнена на кафедре терапии № 2 по специальности «Лечебное дело» в рамках научно-исследовательских работы научной школы по основным проблемам кардиологии и внутренней медицины академика М. М. Миррахимова медицинского факультета Кыргызского Российского Славянского университета.

Цель исследования. Оценить вклад клинико-функциональных факторов риска, ассоциированных с развитием дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-функциональную характеристику развития дисфункции почек при хронической обструктивной болезни легких.

2. Исследовать значение концентрации альбумин-креатининового соотношения и эндотелина-1 у больных хронической обструктивной болезнью легких.

3. Оценить доплерографические показатели сосудов почек при хронической обструктивной болезни легких.

4. Провести сравнительный анализ половых и возрастных особенностей биомаркеров дисфункции почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Научная новизна работы.

Впервые проведено комплексное исследование показателей альбумин-креатининового соотношения с оценкой концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови, параметров внутривисочечного кровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Практическая значимость полученных результатов.

В клинических условиях у больных ХОБЛ использованы альтернативные маркеры прогрессирования ХБП. У больных ХОБЛ, показана недостаточная эффективность выявления ХБП с помощью стандартных маркеров для установления наличия дисфункции почек, поэтому нами обосновано применение комплексного диагностического подхода. В работе показана не только теоретическая актуальность диагностики ХБП, но и практическая значимость её применения в условиях первичного и вторичного звена здравоохранения. Исследование альбуминурии и расчет альбумин-креатининового соотношения (АКС) отличаются своей простотой и доступностью. Оценка ЭТ-1 отражает наличие генерализованного сосудистого поражения у больных даже на ранних стадиях развития ХОБЛ, что будет являться признаком поражения органов мишеней и поможет выявлять цель для терапевтического вмешательства.

Экономическая значимость полученных результатов. Полученные результаты научно-исследовательской работы в контексте раннего выявления и профилактики развития дисфункции почек у больных ХОБЛ, помогут сократить финансовые затраты на лечение осложненной ХБП.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Анализ частоты снижения СКФ у больных ХОБЛ выявил следующее распределение величин: у 57,37 % больных ХОБЛ СКФ составляла – 90–119 мл/мин/1,73 м²: у 37,7 % – 60–89 и у 4,09 % – 30–59 мл/мин/1,73 м². Показатель величин СКФ был взаимосвязан с тяжестью ХОБЛ, индексом курящего человека, длительностью болезни, риском обострений ХОБЛ, баллами шкалы опросников САТ и шкалы mMRC, уровнем сатурации крови и степенью легочной гипертензии. Частота никтурии составила 1,6% (два пациента) у больных с тяжелым течением ХОБЛ. Показатели эритроцитурии и лейкоцитурии были в пределах референтных значений, среди исследуемых лиц не было выявлено наличие протеинурии.

2. Превышение АКС от референсных значений у больных легкой степенью тяжести ХОБЛ составило 21,05 %; при умеренной – 25,8 % и при тяжелой – 35,2 %. Показатель АКС имел обратную корреляцию с уровнем ОФВ₁, степенью сатурации крови и напрямую с баллами шкалы опросников САТ и mMRC. Содержание эндотелина-1 увеличивалось с нарастанием тяжести ХОБЛ: (ХОБЛ I ст. $1,31 \pm 0,17$; ХОБЛ II ст. – $1,32 \pm 0,131$; ХОБЛ III ст. – $2,6 \pm 0,34$ пг/мл). При высоком риске обострений ХОБЛ в сравнении с низкой, концентрации эндотелина-1 значимо выше ($2,08 \pm 0,7$ и $1,503 \pm 0,5$, соответственно; $p < 0,05$). Концентрация ЭТ-1 имела обратную корреляцию с уровнем СКФ, а также прямую с ПЗРПЖ и величиной систолического легочного артериального давления.

3. Допплерографическое исследование почечных сосудов у больных ХОБЛ выявило значимые различия в сравнении с группой контроля. Пульсационные индексы сегментарных и междолевых разветвлений почечных артерий ассоциировались со степенью тяжести ХОБЛ, длительностью течения ХОБЛ, количеством баллов шкал опросников САТ- и mMRC, а также с концентрацией эндотелина-1.

4. Показатели усредненных значений СКФ и АКС значимо не отличались среди мужчин и женщин, однако частота превышения альбумин-креатининового соотношения от референсных значений у женщин значимо выше, чем у мужчин (18 и 13,1 %, соответственно; $p < 0,05$). По мере нарастания возраста больных ХОБЛ у мужчин определялось значимое увеличение эндотелина-1, креатинина и снижения СКФ ($p < 0,05$), в то время как лиц женского пола увеличение возраста влияло на увеличение АКС в моче и снижение СКФ ($p < 0,05$).

Личный вклад соискателя. Автор самостоятельно проводил обследование 122 пациентов ХОБЛ. Проведен анализ инструментальных и лабораторных исследований с определением содержания уровня эндотелина-1, а также расчет АКС. Выполнен анализ расчетных данных ультразвуковой доплерографии сосудов почек. По полученным результатам проведен статистический анализ, включающий описательную статистику, сравнение

средних величин и дана оценка величин корреляционных связей. Также проведена подготовка рукописей к публикациям.

Апробации результатов исследования. Результаты работы доложены и обсуждены на ежегодной конференции преподавателей медицинского факультета КРСУ, г. Бишкек, 19.04.2019 г.; II Международной научно-практической конференции «Экопрофилактика, оздоровительные и спортивно-тренировочные технологии» I-й выездной научно-практической школе-конференции РНОИ, г. Бишкек, 21.02.2020 г.; Международной междисциплинарной Online-конференции «Актуальные вопросы клинической неврологии, нейрохирургии, нейрофизиологии», посвященной 90-летию КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, 11.09.2020 г.; Юбилейной научно-практической конференции «Миррахимовские чтения», 2021 г.; Международном научном форуме «Перспективные научные направления, инновационные разработки, технологии и материалы современной медицины», г. Бишкек, 23.04.2022 г.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 9 статей в рецензируемых изданиях из перечня Национальной Аттестационной Комиссии, рекомендованного для публикации результатов диссертационных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, списка сокращений, 3 глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Материал диссертации изложен на 130 страницах машинописного текста, иллюстрирован 29 таблицами и 23 рисунками. Библиографический указатель содержит 220 источников, из них 153 авторов из дальнего зарубежья.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Взаимоотношение функции легких и почек: патофизиологические аспекты.

Характерным свойством всех живых существ является постоянный процесс метаболизма с образованием множества конечных продуктов распада, которые появляются в клетках в результате обмена тканями и должны быть удалены из организма [144, с. 223]. Выделение из организма чужеродных и токсических веществ, избытка воды, солей, органических и неорганических соединений происходит постоянно и имеет важное значение для поддержания гомеостаза крови [186, с. 284]. К основным органам, выполняющим экскреторные функции, помимо кожи относятся почки, легкие и пищеварительный тракт [39, с. 4]. Данные выделительные органы непосредственно взаимосвязаны между собой, сдвиг активности одного органа меняет функциональное состояние другого. Легкие и почки, оба парных органа, причем, по мнению исследователя (Семидоцкая Ж. Д. 2012), базальные мембраны капилляров альвеол и почечных клубочков имеют одинаковую структуру антигена, а образовавшиеся антитела при респираторных инфекциях подвергаются перекрёстным реакциям. Помимо этой схожести, они выполняют ряд одинаковых и незаменимых функций [199, с. 700]. Огромная площадь поверхности мембраны альвеолярных капилляров и их контакт между внешней и внутренней средой организма создают уникальную способность осуществлять, помимо респираторной функции легких и метаболические процессы, влияющие на системные и местные эффекты. К ним относятся способность легких к обработке и кондиционированию воздуха, регуляция водно-электролитного обмена и метаболизма ряда биологических активных веществ [16, с. 304, 27, с. 130].

Как известно, паренхима легочной ткани имеет свыше 40 типов различных клеток. Альвеолоциты I и II типа, альвеолярные макрофаги, клетки Клара выявлены только в легких [16, с. 75, 70, с. 536]. Легкие способны синтезировать и участвовать в метаболизме белков, липидов и гликопротеидов, вырабатывать секреторные антитела, интерфероны, фибринолитические и протеолитические ферменты, а также коллаген и эластин [138, с. 7]. Легочная система считается богатым источником кофакторов, участвующих в процессе системы свертывания крови. Легочный эндотелий капилляров является источником фибринолизина, активирует превращение плазминогена в плазме крови, который способствует расщеплению нитей фибрина. Кроме того, в легких синтезируется гепарин тучными клетками альвеол, что удерживает кровь в жидком состоянии и препятствует её свертыванию. В легких также синтезируется тромбопластин, способствующий превращению протромбин в тромбин, который участвует в процессе коагуляции [74, с. 550]. Высокоактивный метаболит простаглицлин, который также синтезируется в легких, тормозит агрегацию тромбоцитов из-за действия тромбоксана A₂, имеющего противоположные свойства [185, с. 384]. Легкие участвуют в активации РААС, в частности они синтезируют ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), который присутствует и на эндотелии легочных сосудов [93, с. 647].

Одной из важных функций легких является участие в обмене веществ биологически активных веществ (БАВ). Как известно, в апудоцитах продуцируются гистамин, серотонин, кинины, а также катехоламины и оксид азота (NO), участвующие в регуляции тонуса, проницаемости микрососудов легких и других органов. В легких происходит как синтез, так и инактивация серотонина, а также на 80% разрушается полипептид брадикинин, поступающий из большого круга кровообращения, направленный на стимуляцию миокарда, расширение сосудов и увеличение проницаемости капилляров. Основная часть вазоактивных веществ, таких как серотонин, брадикинин, простагландины E₁, E₂ и F₂, инактивируются в

кровотоке при первом прохождении крови через легкие, но при этом норэпинефрин, простагландин А, А₂, ангиотензин II, через легочную ткань проходят без изменений, оказывая влияние на проницаемость мембран капилляров альвеол, тонус сосудов легких и бронхиол.

Легкие являются важным внепеченочным участком для биотрансформации и детоксикации системой цитохрома Р-450 и вдыхаемых веществ, но в отличие от гепатоцитов, их метаболическая способность невелика и легко насыщается.

Основной функцией мочевыделительной системы является поддержание объема и состава жидкостей организма в пределах нормы. Одним из аспектов этой функции является удаление из организма избытка воды, продуктов азотистого обмена, включающих мочевины, креатинин, выделение органических и неорганических соединений, чужеродных веществ – мочевой кислоты, аммиака, лекарственных препаратов и т. д. Также почки участвуют в регуляции ионного баланса внутренней среды путем селективной экскреции ионов с мочой, поддерживая кислотно-щелочное равновесие путем выделения водородных ионов и оснований.

Метаболическая функция почек заключается в обмене белков, липидов и углеводов. Она обеспечивает постоянство уровня концентрации в крови физиологически необходимых органических соединений. Как известно, почки могут самостоятельно синтезировать глюкозу (глюконеогенез). В условиях длительного голодания, почки способны продуцировать до 50 % от общего количества глюкозы в организме. Обмен липидов заключается в том, что свободные жирные кислоты включаются в состав фосфолипидов почечной клетки и в виде этих соединений поступают в системный кровоток. Аналогично легким, в почках синтезируется и выделяется в системный кровоток ряд физиологически активных веществ, таких как активные формы витаминов, гуморальных факторов свертывания (тромбопластин, тромбоксан), фибринолиза – урокиназа и антикоагулянта гепарина. Почки участвуют в регуляции АД путем секреции ренина, ряда веществ

депрессорного действия, баланса натрия и воды и изменения ОЦК, а также выработке эритропоэтина, являющегося основным регулятором эритропоэза.

Заключение

Таким образом, легкие и почки участвуют в поддержании ряда схожих функций, выступая не только как биологический и механический фильтры, но и как регуляторы биосинтеза БАВ в крови.

1.2. Современные аспекты факторов риска хронической обструктивной болезни легких.

Табакокурение является наиболее распространенным, но не единственным фактором риска развития ХОБЛ, поскольку у некурящих лиц также встречается эта бронхо-обструктивная патология [17, с. 75]. Современные понятия о факторах риска ХОБЛ являются неполными, поскольку доказательства большинства из них получены из ряда эпидемиологических исследований, в которых описывают их возможную ассоциацию, но не причинно-следственные связи [61, с. 24].

Табакокурение. Курение считается наиболее агрессивным фактором риска развития ХОБЛ. Еще в 1912 году Adler I. впервые определил взаимосвязь между курением и риском развития рака бронхолегочной системы [72, с. 347]. С того времени ежегодно накапливается большое количество результатов о негативном воздействии курения не только на бронхолегочную систему, но также и на сердечно-сосудистую, мочевыделительную системы, а также риск развития сахарного диабета. По данным ВОЗ от 2018 года, в мире около 1,3 млрд людей употребляют табачные изделия в разных формах. Среди них доля табакокурильщиков составила среди мужчин 47 % и 12 % у женщин. Более 400 млн курильщиков регистрируется в развитых странах и около 900 млн – в развивающихся странах. В Кыргызстане число курильщиков достигло 427 тыс. на 6 миллионов населения. Также в последнее время участились случаи употребления табачных изделий в других формах, таких как кальян, вейперы

и никотиновые жвачки. При табакокурении никотин в течение нескольких секунд достигает центральной нервной системы, стимулирует никотиновые рецепторы, вызывает привыкание через сложные механизмы [169, с. 1932]. Примерно только у 15 % курильщиков развивается ХОБЛ [182, с. 1218], поэтому не исключаются и другие способствующие причины. Важное место в прогрессировании ХОБЛ занимает пассивное курение, которое может приравниваться к активному табакокурению и представляет собой еще один важный фактор риска развития заболевания [43, с. 68, 140, с. 1280]. Schneller L.M., et al., 2006 [103, с. 78] описали, что в одной затяжке сигаретного дыма содержится более 1015 свободных радикалов и около 3000 органических и неорганических соединений. В таблице 1.1. описаны продукты сгорания в табачном дыме, обладающие онкогенными свойствами. Необходимо отметить, что размеры данных частиц менее одного микрона, что позволяет им свободно проходить через альвеолярно-капиллярный барьер и попадать в системный кровоток.

Таблица 1.1 – Онкогенные химические вещества, содержащиеся в табачном дыме (Julio D. Antuni et al., 2016)

Канцерогены	Эффекты
Деготь	Смесь опасных химикатов.
Бензол	Известный канцероген, особенно связанный с лейкемией.
Кадмий	Известный канцероген, который может повредить почки и оболочки артерий.
Мышьяк	Известный канцероген, который может повредить сердце, сосуды и кровь.
Хром	Известный канцероген, связанный с раком легких. Это позволяет другим канцерогеном прилипать к ДНК и повреждать ее.
Формальдегид	Известный канцероген, часто встречающийся в табачном дыме, вызывающий заболевания респираторной системы.
Полоний-210	Радиоактивный элемент, который может осаждаться внутри дыхательных путей и оказывать излучение непосредственно на окружающие клетки.
1,3-бутадиен	Канцероген, обнаруженный в большом количестве в табачном дыме. Может представить наибольший риск развития рака.

Полициклические ароматические углеводороды	Группа мощных канцерогенов, которые повреждают ДНК и способствуют образованию опухоли. Бензопирен напрямую повреждает ген p53, который защищает организм от канцерогенеза.
Нитрозамин	Мощный канцероген, непосредственно повреждающий ДНК.
Акролеин	Большое количество, содержащееся в сигаретном дыме, и может вызвать повреждение ДНК и может быть основной причиной рака легких.
Цианистый водород	Ядовитый газ, наносящий серьезный вред сердцу, сосудам и крови, потенцирует канцерогенный эффект других химических веществ, вызывающих рак, повреждение реснитчатого эпителия, выстилающего дыхательные пути.
Монооксид углерода	СО присоединяется к эритроцитам вместо кислорода, снижая способность крови транспортировать кислород к органам и тканям. Разрушает реснитчатый эпителий дыхательных путей, увеличивает риск других онкогенных химических веществ.
Оксид азота	В большом количестве непосредственно повреждает легочную ткань и вызывает воспалительный процесс в ней.
Аммиак	Разрушает реснитчатый эпителий дыхательных путей, снижая способность легких выводить токсины

Под действием табачного дыма активируются макрофаги и высвобождаются нейтрофил-хемотаксические факторы, включающие лейкотриен-В4 и интерлейкин-8. В условиях повышенной активности нейтрофилы и макрофаги высвобождают множество протеиназ, которые разрушают паренхиму легких с развитием её эмфиземы [77, с. 1064].

Пол. В настоящее время, по данным ряда работ, имеются доказательства, что женщины более склонны к развитию бронхообструктивной патологии [123, с. 1180]. Метаанализ, включавший 55079 пациентов, было показано, что у курящих женщин в возрасте от 45 до 50 лет отмечалось более быстрое ухудшение функции легких по сравнению с курящими мужчинами [118, с. 3]. Описано, что табакокурение оказывает более негативное влияние на бронхолегочную систему у женщин, чем у мужчин. Из-за повышенного метаболизма повышается выработка оксидативных радикалов и развитие

окислительного стресса под действием сигаретного дыма за счет стимуляции эстрогеновых рецепторов легочной ткани [71, с. 1]. Результаты работы Ferrari R. et al. продемонстрировали, что при одинаковом количестве выкуриваемых сигарет степень бронхообструкции и тяжесть клинического течения ХОБЛ достоверно выше у лиц женского пола, чем у мужчин [124, с. 40].

Известны определенные гендерные анатомо-физиологические различия респираторной системы, которые могут определять особенности факторов риска для развития ХОБЛ [53, с. 170, 89, с. 257, 96, с. 25]. Так, у мужчин функциональный резерв легких больше за счет участия в дыхательном движении работы диафрагмы, а у женщин в этом процессе участвуют межреберные и грудные мышцы. Был описан также провоспалительный вклад эстрогенов в облитерирующие поражения легких при ХОБЛ [73, с. 2]. Эстрогены стимулирует выработку ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, которые активируют активные формы кислорода, участвующие в развитии эстрогензависимых легочных заболеваний [71, с. 5]. Курение не всегда является единственной причиной развития ХОБЛ, так как в большинстве случаев ХОБЛ встречается и у некурящих женщин [37, с. 106, 118, с. 3, 123, с. 1181, 183, с. 892]. Так, в исследовании Hong Y. et al. [129, с. 1659] было продемонстрировано, что у некурящих лиц обоих полов с ХОБЛ под действием бытовых воздушных поллютантов со стороны бронхолегочной системы формируются различные изменения. Среди женщин больше преобладал воспалительно-инфильтративный процесс в бронхах, а у мужчин – эмфизема легких [54, с. 107]. Лептин представляет собой белок, синтезируемый из белой жировой ткани, обладающий провоспалительной активностью, которая влияет на врожденный и адаптивный иммунитет. Содержание лептина в плазме крови повышено у пациентов с ХОБЛ, особенно у женщин, что отражает достоверное более выраженное воспаление дыхательных путей и тяжесть заболевания [197, с. 936].

Генетические факторы. Наличие семейных случаев ХОБЛ предполагает, что в развитии заболевания важную роль играют

наследственные факторы [7, с. 28, 131, с. 37]. Существует тесная взаимосвязь между дефицитом альфа-1-антитрипсина и ХОБЛ, поскольку это известная аномалия, которая поддерживает теорию потери баланса протеиназа/антипротеиназа при ХОБЛ. Данный маркер является наиболее изученным генетическим фактором риска развития эмфиземы и ХОБЛ. В ряде исследований выявлено множество взаимосвязанных генов в патогенезе ХОБЛ (ключевые гены, гены модификаторы) [131, с. 37]. В работе Г. Ф. Корицина и соавторов описаны генетические изменения, связанные с предрасположенностью к развитию болезни. При этом, полиморфные локусы генов CYP1A2 (2464delT), CYP1B1 (4326C > G), CYP2A6, GSTP1 (Ile105Val, UGT2B7 (802C > T), Ala114Val), NQO1 (465C > T), SOD1 (с.239+34A > C), CAT (S262C > T), SOD3 (Arg213Gly) являлись важнейшими детерминантами индивидуальной реакции на табачный дым и были связаны с высоким риском развития бронхообструктивной патологии у жителей Республики Башкортостан [7, с. 28, 146, с. 972].

Воздушные поллютанты, промышленные отходы. Высокому риску развития ХОБЛ подвержены люди, постоянно подвергающиеся влиянию различных воздушных поллютантов, вдыханию промышленных отходов, топливного дыма из биомассы, которые чаще используются в развивающихся странах [87, с. 415, 109, с. 468] и, возможно, по этой причине частота ХОБЛ чаще встречается у жителей в городской среде [42, с. 82]. Все это способствует увеличению симптомов поражения легочной ткани. При этом необходимо отметить, что город Бишкек (Кыргызстан) на декабрь 2020 года вошел в тройку наиболее экологически загрязненных городов мира, когда степень загрязнения воздушного бассейна составила 314 AQI США по данным всемирного индекса качества воздуха (The World Air Quality Project), что является значимым фактором риска развития бронхолегочных заболеваний.

Социальный-экономический статус. Важнейшим фактором для развития и повышения риска смертности от ХОБЛ, а также следующими по

значимости после табакокурения являются социально-экономический статус, уровень образования, а также характер питания больных [6, с. 4, 101, с. 220]. В исследовании с участием 410 некурящих мужчин было установлено, что уровень ОФВ1 между низким и высоким социальным классами составлял 400 мл в пользу последнего [213, с. 5]. В бельгийском исследовании, включавшем 59 562 человека, у людей с низким уровнем образования было достоверно больше факторов риска развития ХОБЛ, таких как аномалии развития, низкая масса тела при рождении, состояние питания, доступ к медицинской помощи и сезонной вакцинации [187, с. 29]. В работе Е. В. Козлова было отмечено более тяжелое течение ХОБЛ, а также низкое качество жизни при низком социально-экономическом статусе пациентов [14, с. 109].

Факторы неблагоприятия в детстве. Нормальное развитие бронхолегочной системы начинается с внутриутробного периода развития и до достижения подросткового возраста [86, с. 29, 159, с. 272]. Нормальный рост легких тесно связан с процессами, происходящими во время вынашивания, детства и подросткового возраста [86, с. 29, 159, с. 272]. Наличие бронхиальной астмы у родителей также усугубляет легочную функцию у ребенка. По данным Barker D.J. et al., у ребенка с исходным низким весом при рождении, увеличение смертности от ХОБЛ встречалось чаще [178, с. 673], а по данным Lopez Bernal J.A. et al., у детей, переболевших бронхитом, пневмонией, коклюшем, функция легких ухудшается и во взрослой жизни [153, с. 425].

Рецидивирующие бронхолегочные инфекции. Каждое обострение ХОБЛ связано с ухудшением функции легких и при этом происходит медленно прогрессирующее уменьшение ОФВ1 [179, с. 850, 142, с. 359]. В исследовании ECLIPSE, включавшем данные 2163 пациентов, в течение 3-х лет были получены следующие данные: при ХОБЛ II степени тяжести снижение ОФВ1 составило 35 ± 1 мл/год, при ХОБЛ III степени тяжести – 33 ± 1 мл/год и ХОБЛ I степени тяжести – 25 ± 2 мл/год [3, с. 5, 104, с. 1189]. Учитывая тот факт, что снижение ОФВ1 с частыми обострениями выше у

курильщиков молодого возраста даже при нормальных показателях функции внешнего дыхания, Peat J.K. et al. отмечают негативное влияние легочных инфекций на бронхолегочную функцию [174, с. 35].

Избыточная масса тела. В исследовании Fuller-Thoson E. et al. была показана сильная взаимосвязь между нарушением жирового обмена и высокой распространенностью ХОБЛ [189, с. 153]. Однако существует мало доказательств, что высокий ИМТ повышает риск развития ХОБЛ. Ожирение, как известно, является фактором риска развития одышки, которая может способствовать появлению симптомов ХОБЛ и снижать функцию легких [44, с. 50, 189 с. 153]. При ожирении описываются два механизма нарушений функции дыхания: первая – сужение дистальных отделов респираторной системы и вторая – рестрикция, т. е. уменьшение жизненной ёмкости лёгких [15, с. 734]. Эти механизмы, в свою очередь, способствуют формированию клиники обструктивного синдрома [149, с. 84]. В настоящее время нарушение жирового обмена рассматривают также и как источник синтеза провоспалительных медиаторов [35, с. 42]. Показатели концентрации ИЛ-6, ФНО-альфа и лептина у больных ХОБЛ с нарушением жирового обмена были значимо выше, чем у пациентов с нормальной массой тела [203, с. 6, 117, с. 798, 100, с. 208]. В работе Breyer M.K. et al. было показано, что у больных ХОБЛ и ожирением (ИМТ > 30 кг/м²), содержание С-реактивного белка было повышенным более чем в 3,3 раза по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [127, с. 645].

Инволютивное снижение функции легких. Рост и развитие бронхолегочной системы происходит до 25 лет и сохраняется приблизительно до возраста 35–40 лет, затем начинается процесс старения с постепенным снижением ОФВ₁ [63, с. 35]. Расчетное среднее снижение ОФВ₁ у мужчин составляет 30 мл/год и 23 мл/год – у женщин, хотя существует значительная индивидуальная вариабельность [216, с. 495]. Возрастное снижение функции легких связано с анатомо-морфологическими изменениями дыхательной системы. Известно, что после 60 лет происходят

дегенеративно-дистрофические изменения костно-мышечной системы, а также развитие фиброза во всех слоях трахеобронхиальной стенки, что, в свою очередь, сопровождается уменьшением дыхательного и резервного объемов вдоха за счет снижения жизненной емкости легких [63, с. 36]. В стенках легочной артерии уменьшается количество эластина и увеличивается содержание коллагена, что приводит к формированию легочной артериальной гипертонии, особенно при физической активности. При старении снижается процент насыщения кислорода артериальной крови с развитием гипоксемии, а также реакция дыхательного центра на концентрацию углекислого газа в крови и изменение легочной вентиляции [64, с. 8].

Заключение

Рассмотренные факторы, ассоциированные с развитием бронхообструктивных патологий легких, являются основной мишенью для первичной и вторичной профилактики ХОБЛ, что требует дальнейшего их исследования.

1.3. Дисфункция почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: факторы риска и двунаправленное действие системных эффектов.

ХОБЛ представляет собой заболевание с необратимой или частично обратимой прогрессирующей обструкцией дыхательных путей и патологической реакцией паренхимы лёгких с доказанными внелегочными эффектами, такими как гипоксемия, системное воспаление, окислительный стресс и развитие эндотелиальной дисфункции [100, с. 208, 204, с. 578]. В настоящее время патогенез системного воспаления при ХОБЛ до конца не описан [113, с. 2]. Предполагается, что активное бронхолегочное воспаление инициирует выход провоспалительных цитокинов и радикалов в системный кровоток с развитием генерализованной воспалительной реакции [2, с. 106, 41, с. 7, 214, с. 226].

Актуальность изучения ХОБЛ при коморбидных состояниях обуславливает принятие (еще с 1998 г.) стандартов по диагностике и лечению внутренних болезней, предусматривающих базисные и

альтернативные лекарственные средства. Клинические проявления ХОБЛ изменяются при коморбидной патологии и требуют научно обоснованной и персонализированной терапии [211, с.21]. У пациентов с ХОБЛ имеется более высокий риск развития сопутствующих заболеваний, включая рак легких, туберкулез легких, слабоумие и ишемическую болезнь сердца (ИБС) [1, с. 75, 50, с. 17, 156, с. 140,171, с. 4].

Развитию этих сопутствующих заболеваний может способствовать системное воспаление [2, с. 105, 51, с. 52, 165, с. 4]. Медикаментозная терапия (антибактериальные препараты), часто используемая при обострениях тяжелой ХОБЛ, может также способствовать развитию дисфункции почек за счет потенциально нефротоксического действия лекарственных средств.

Заболеваемость и распространенность ХБП продолжают расти по всему миру. Увеличение возраста, СД, АГ и курение признаны факторами риска развития ХБП [11, с. 30, 173, с. 912]. По данным результатов третьего национального исследования состояния здоровья и питания, 6,2 млн человек (3 % от общей численности населения США) в возрасте старше 12 лет имеют уровень креатинина сыворотки выше 1,5 мг/дл, у 8 млн человек (главным образом, старше 65 лет) выявляется СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [125, с. 41].

Частота ХБП при ХОБЛ увеличивается с возрастом пациентов, независимо от пола и сопутствующих заболеваний [95, с. 25853]. В исследовании Ringbaek T. et al. было показано, что после стратификации по полу и возрасту, пациенты женского пола с ХОБЛ имели более высокий риск развития дисфункции почек в возрасте 60–69 лет (скорректированный индекс ОШ: 1,93) по сравнению с другими возрастными группами. При репрезентативной сплошной выборке взрослых, было показано, что распространенность ХБП значительно увеличивается с возрастом [148, с. 446]. Женщины с ХБП при наличии сопутствующей ХОБЛ имеют более высокий уровень смертности, чем мужчины [95, с. 25855], это возможно связано с защитным эффектом эстрогенов, который в этих случаях у лиц

женского пола теряется. Высокая частота развития терминальных стадий ХБП как в общей популяции пожилых людей, так и у пожилых с ХОБЛ может быть объяснена высокой частотой встречаемости АГ, СД, ССЗ и других коморбидных состояний. Также увеличение риска развития ХБП в старших возрастных группах может быть связано с инволютивным снижением функции почек [152, с. 281].

У пациентов с ХОБЛ и ХБП имеются общие факторы риска заболеваний, в том числе СД и АГ [11, с. 31, 161, с.4]. У пациентов с ХОБЛ риск развития ХБП в 1,6 раза выше, чем у пациентов без патологии легких (отношение шансов [OR] = 2,20; 95 % доверительный интервал [ДИ] 1,83–2,65) [214, с. 229]. Наличие курения в анамнезе является одной из очевидных причин сосуществования ХОБЛ и ХБП [17, с. 77, 47, с. 11]. Бывшие и активные курильщики имели более высокий риск развития ХОБЛ [140, с. 1280]. Тем не менее некоторые авторы находят связь между СКФ и величиной ОФВ₁ независимо от курения, что наводит на мысль о существовании и других факторов их сосуществования [88, с. 1130].

Помимо наличия СД и АГ, важное место в повышении вероятности развития ХБП занимает апноэ сна у больных ХОБЛ [130, с. 252]. Примерно у 25 % пациентов ХОБЛ развивается нутритивная недостаточность вплоть до «легочной кахексии» [217, с. 494]. Повреждение сосудов почек через воспалительный процесс увеличивает риск развития ХБП [46, с. 35]. При этом состоянии наблюдаются проявления системного воспаления с увеличением воспалительных цитокинов, в частности ФНО-альфа [13, с. 318, 204, с. 578, 195, с. 2] и белка, трансформирующего фактор роста – бета (TGF- β), участвующего в развитии ХОБЛ [83, с. 76].

В свою очередь, исследования воспалительных биомаркеров у нефрологических больных позволяют предположить, что пациенты с ХБП, находящиеся на хроническом гемодиализе, имеют высокий уровень воспаления [92, с. 38], который может оказывать влияние и на респираторную систему [75, с. 2797, 76, с. 570].

У пациентов с ХБП V стадии показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ достоверно ниже при высоком уровне маркеров воспаления, таких как С-реактивный протеин и ферритин [194, с. 1348, 218, с.2780]. Патофизиологической основой повышенного риска повреждения почек при ХОБЛ, особенно у пациентов с гипоксией, является участие почечных эндокринных механизмов (в том числе РААС) и повышение ригидности сосудистой стенки [29, с. 75].

Рассматривая другую сторону двунаправленного взаимоотношения ХОБЛ и ХБП, следует отметить, что при терминальной стадии ХБП, когда имеется сложный каскад токсических, метаболических и гемодинамических нарушений, влияющий практически на все органы и системы [218, с. 2780, 194, с. 1348] в том числе и на респираторную систему, легочная дисфункция развивается вследствие прямого действия циркулирующих уремических токсинов или вторично в ответ на объемную перегрузку, анемию, ослабление иммунной системы, недоедание, электролитный и кислотно-щелочной дисбаланс [76, с. 571, 176, с. 6].

При ХОБЛ с белково-энергетической недостаточностью наряду с ухудшением показателей нутритивного статуса, снижением индекса массы тела и уменьшением количества подкожно-жировой клетчатки, также выявляются высокая концентрация провоспалительного ИЛ-6 и значимое повышение содержания адипонектина [90, с. 474]. Вследствие потери мышечной ткани и развития саркопенического синдрома у больных ХОБЛ снижается синтез креатинина крови [188, с. 254]. Синдром гиперкатаболизма, связанный с системной воспалительной реакцией, сопровождается повышенным распадом тканевых белков, расходом углеводно-липидных резервов, метаболическим ацидозом, гормональным расстройством с анаболическим действием и выявляется у больных ХБП с уровнем гломерулярной фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² [136, с. 507]. Описанные системные проявления ХОБЛ, такие как ССЗ, анемия, депрессия, остеопороз могут наблюдаться и при ХБП, что может ошибочно расцениваться как проявление ХОБЛ [98, с. 1260, 102, с. 638].

Уремические токсины у больных с далеко зашедшими стадиями ХБП, являются продуктами белкового обмена, оказывающими отрицательное воздействие на организм, включая активацию механизмов оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, развитие интерстициального фиброза почечной ткани, потерю мышечной массы, а также нарастание протеинурии и скорости прогрессирования почечной дисфункции [92, с. 37]. ХОБЛ ассоциируется с микроальбуминурией у больных с гипоксическим и гиперкапническим состоянием, что являлось отражением повышенной активности РААС [196, с. 5, 212, с.1779]. Системное поражение микрососудов может внести свой вклад также в развитие ХБП у больных ХОБЛ, что подтверждено в исследовании Harris V. et al., где была обнаружена обратная корреляционная связь между ОФВ1 и ФЖЕЛ с альбуминурией [205, с. 6]. В данной ситуации необходимо поддержание нутритивного статуса и уменьшение употребления белка в целях замедления прогрессирования ХБП [45, с. 63]. Было описано, что малобелковая диета в сочетании с кетоаналогами незаменимых аминокислот способствуют уменьшению традиционных и нетрадиционных факторов риска и снижению темпов прогрессирования дисфункции почек, ХОБЛ и ССЗ у коморбидных пациентов, не усугубляя проявления белково-энергетической недостаточности [45, с. 63, 139, с. 22]. Обнаружение обратной взаимосвязи между расчетной СКФ с уровнем альбумина в моче ($r = -0,268$; $p < 0,05$) и альфа-1-глобулином ($r = -0,334$; $p < 0,05$) подтверждает патогенетические механизмы развития дисфункции почек при высокобелковой диете [32, с. 43].

Заключение

Двусторонняя связь развития ХОБЛ и ХБП в коморбидных ситуациях является важным вопросом в исследовании патогенеза, определении тактики лечения и оценке прогноза этих заболеваний, что требует дальнейшего изучения.

1.4. Хроническая обструктивная болезнь легких, как фактор риска развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

В настоящее время не вызывает сомнения роль дисфункции эндотелия в развитии как ССЗ, так и в патогенезе прогрессирования ХОБЛ. Эндотелий – это не только полупроницаемая мембрана, но также как активный эндокринный орган, а огромная площадь сосудов во всех органах и тканях создает условия для генерализованного поражения [145, с. 24]. ЭД является ранним проявлением сосудистых поражений [56, с. 735, 65, с.542] и выявляется уже на начальной степени тяжести ХОБЛ, усугубляет дыхательную недостаточность и системную гипоксемию [192, с. 33]. Известно, что хроническое системное воспаление и гипоксемия при ХОБЛ вызывают повреждение эндотелия и снижение синтеза эндогенных вазодилатирующих факторов легочных сосудов, таких как оксид азота, простагландин и простациклин.

Легочная сосудистая сеть выстлана эндотелиальными клетками, состоящими из коллагена, протеогликанов и ламининов, так называемой базальной мембраной [70, с. 536]. В приведенной статье автором Гамбарян, М. Г. И соавт. от 2017 года описывается, что базальная мембрана у больных ХОБЛ толще, чем у здоровых людей [17, с. 78]. Это обусловлено повышенной пролиферацией гладкомышечных клеток и активностью матриксных металлопротеиназ, эластазы. Альвеолярные эпителиальные клетки подвергаются преждевременному апоптозу, что приводит к нарушению физиологической регенерации эпителиальной выстилки и разрушению альвеол [28, с. 67]. Важная роль в патогенезе сосудистых нарушений отводится ЭТ-1, который синтезируется в эпителии бронхов, эндотелии сосудов и в альвеолярных макрофагах. Повышение концентрации ЭТ-1 в крови происходит при гипоксемии, что особенно заметно при обострении ХОБЛ, и способствует дальнейшему прогрессированию ЭД [120, с. 81, 192, с. 33].

В своей работе С. А. Сироткина и соавт. при оценке вазомоторной функции плечевой артерии у пациентов ХОБЛ + ХЛС пришли к такому результату, что выраженная ЭД формируется при высокой легочной

гипертензии II ст., при этом уровень ЭТ-1 в крови у этих больных превышал нормальные значения почти в 5 раз [55, с. 44]. В работе А. Х. Ахминеева и соавт. у больных с сочетанием ХОБЛ и ишемической болезнью сердца выявлена взаимосвязь эндотелиальной функции с СРБ ($r = -0,714$, $p < 0,05$), а продукция ЭТ-1 напрямую зависела от показателя СРБ [5, с. 145]. У пациентов ХОБЛ с выраженной ЭД отмечались наихудшие результаты с 6-минутным тестом ходьбы, а также общий прогноз болезни. ЭД связывалась с тяжестью клинических проявлений ХОБЛ и обратно с уровнем ОФВ₁ [29, с. 77]. Эндотелиальная дисфункция также увеличивается у пациентов с обострениями ХОБЛ [192, с. 33], поэтому было постулировано, что усиление ЭД может вызвать развитие системного атеросклероза и, следовательно, увеличение сердечных приступов, наблюдаемых у этих пациентов [5, с. 145]. Это говорит о том, что ЭД может быть причиной эмфиземы при ХОБЛ.

Табакокурение является общеизвестным фактором риска не только бронхолегочных заболеваний, но также и причиной эндотелиальной дисфункции, поскольку признаки ЭД выявляются у курильщиков без сопутствующей бронхолегочной патологии [26, с. 73]. У курильщиков снижается эндотелий-зависимая релаксация, а мелкие артерии утолщаются, так же, как и у пациентов с ХОБЛ [49, с. 69]. Компоненты табака (никотин, акролеина, супероксид-анион, гидроксильные радикалы, пероксинитрит, цианиды, пероксиды) повышая проницаемость капиллярного слоя альвеолы и попадая в системный кровоток, вызывают повреждения эндотелия путем экспрессии молекул адгезии и перекисного окисления липидов как легочного, так и системного сосудистого эндотелия [140, с. 1281]. Окисленные липопротеины в интиме сосудистых русел функционируют в качестве аттрактантов для хемотаксиса моноцитов и лейкоцитов и, таким образом, запускают воспалительный каскад с участием цитокинов. Далее, вследствие системного воспалительного ответа происходит как нарушение

функции, так изменение архитектоники стенок сосудов, сопровождающееся повышенной жесткостью сосудов [67, с. 51].

Длительное воздействие факторов агрессии приводит к нарушению регенерации, гибели и уменьшению капиллярного русла, все это является начальной стадией развития эмфизематозных изменений в легких. Актуальность диагностики эндотелия у больных с бронхобструктивным синдромом, обусловлена тем, что она может стать терапевтической мишенью, поскольку глюкокортикостероиды способны полностью или частично вызывать регенерацию эндотелия у пациентов с ХОБЛ [58, с. 43].

Заключение

Наличие хронического системного воспаления и гипоксемии при ХОБЛ вызывает повреждение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции. Это, в свою очередь, приводит к снижению синтеза эндогенных вазодилатирующих факторов, таких как оксид азота, простагландин и простациклин, что требует при выборе терапевтических методов лечения ориентирования на эндотелийпротективные моменты назначаемых лекарственных средств.

1.5. Гемодинамические факторы прогрессирования дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Хроническая обструктивная болезнь легких занимает четвертое место в России среди основных причин развития ХСН [60, с. 10, 68, с. 340]. Основой для формирования хронического легочного сердца (ХЛС) и правожелудочковой сердечной недостаточности (ПЖСН) при ХОБЛ считается легочная гипертензия (ЛГ) [31, с. 57, 38, с. 28, 160, с. 34], участие таких универсальных механизмов, как активация нейрогормональных систем, РААС и воспалительных сдвигов [38, с. 28, 114, с. 381].

Проявления ЛГ являются защитной реакцией организма в ответ на альвеолярную гипоксию, сопровождающуюся легочной вазоконстрикцией, а в последующем – и органическим изменением легочных сосудов

(ремоделирование, фиброз интимы). Длительное повышение легочного давления на фоне объемной перегрузки ПЖ сопровождается нарушением систолической функции сердца, снижением ударного объема [20, с. 75, 170, с. 167] и развитием застоя крови в венозном русле БКК [180, с. 291].

Почка является органом-мишенью как при ХОБЛ, так и ХСН, таким образом, совокупность подобных системных проявлений ХОБЛ и гемодинамических расстройств ХСН может вызывать развитие и взаимопрогрессирование почечной дисфункции и легочной гипертензии у данной категории больных. По данным литературных источников, была найдена корреляционная связь между давлением правого предсердия и дисфункцией почек, у больных с ЛГ [108, с. 874], что отражает роль венозного застоя БКК в развитии почечной дисфункции [23, с. 38, 97, с. 365, 132, с. 585, 134, с. 593].

Повышение давления в правых отделах сердца является независимым фактором снижения функции почек [82, с. 2477, 184, с. 363, 210, с. 260]. В исследованиях Т. Е. Руденко и соавторов показано, что у всех больных с различными стадиями ХБП при корреляции выявлена сильная связь с уровнем цистатина С с параметрами ЛГ ($r = 0,32$; $p < 0,05$) [46, с. 36].

Гиперальдостеронизм при ХСН обусловлен активацией РААС в ответ на системную гипоксию, а также нарушением его деградации из-за застойных проявлений в печени. Задержка жидкости вызывает повышение преднагрузки на сердце, ухудшая сердечную дисфункцию и, следовательно, расстройство функционального состояния почек [79, с. 972, 166, с. 1583]. При выраженных проявлениях сердечной недостаточности (функциональный класс III–IV) вследствие симпатической активации резко увеличивается почечное сосудистое сопротивление за счет спазма афферентных артерий и отмечается снижение клубочковой фильтрации. В результате формируются застойная почка и порочный круг прогрессирования СН, когда задержка жидкости характеризуется снижением СКФ. Как известно, ангиотензин II и альдостерон обладают профиброгенным свойством, способствующим

повышению синтеза мезангиоцитами клубочков трансформирующего фактора роста β , компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭКМ), таких как гликопротеин, коллаген, фибронектин и другие [114, с. 381, 128, с. 1367, 172, с. 758]. Все это способствует необратимому склерозу почки, являющемуся морфологическим субстратом почечной недостаточности.

Заключение

Совокупность системных проявлений ХОБЛ и наличие гемодинамических расстройств со стороны правого желудочка вызывает развитие почечной дисфункции и ЛГ, а при присоединении ПЖСН ускоряет прогрессирование дисфункции почек, формируя при этом порочный круг повышения ЛГ и декомпенсацию СН.

1.6. Роль эндотелина-1 в возникновение дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.

ЭТ-1 представляет собой вазоконстриктор, состоящий из 21 аминокислоты. ЭТ-1 продуцируется клетками бронхов и почек и, таким образом, может участвовать в прогрессировании заболеваний в данных органах и тканях. Эндотелин существует в виде трех изоформ (ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3), а также трех типов эндотелиновых рецепторов (ЭТ_А, ЭТ_В, ЭТ_С). Наличие множества изоформ и подтипов рецепторов создают сложные механизмы регуляции почечной гемодинамики. При этом, наиболее изученным пептидом считаются изоформа ЭТ-1, которая продуцируется гладкомышечными клетками бронхов, сосудистым эндотелием легких, мезангиоцитами, а также почечными канальцами [48, с. 46]. Экскреция ЭТ-1, в 90% случаев, происходит, главным образом, легкими, однако частично участвуют также почки и печень [107, с. 1581].

У здоровых людей содержание ЭТ-1 в венозной крови выше, чем артериальной. ЭТ-1, как известно, помимо мощного вазоконстрикторного эффекта на артерии, обладает также профиброгенным свойством и инициирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как

трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Повышение провоспалительных цитокинов способствует усилению синтеза коллагена и миграции фибробластов, при этом снижая активность коллагеназы и создавая условия для развития нефро-пневмофиброза [115, с. 765, 195, с. 2]. Продукции ЭТ-1 способствуют норадреналин, ангиотензин II, физические нагрузки, уменьшаются простагландин, простагландины, оксид азота [78, с.5292, 141, с.989].

У больных ХОБЛ, по данным ряда авторов, показано, что по мере прогрессирования тяжести ХОБЛ, уровень сывороточного ЭТ-1 параллельно увеличивался [192, с. 33], при этом чем более выраженной оказывалась гипоксия, тем больше происходило выделения ЭТ-1 с мочой. Также его повышение было найдено в мокроте во время обострения ХОБЛ [192, с. 32]. При обострении ХОБЛ повышается уровень ЭТ-1 сыворотки крови, но частично снижается при переходе в ремиссию. Аналогично у пациентов с наличием ХБП отмечено повышение уровня ЭТ-1 крови по сравнению с группой здоровых лиц: чем ниже СКФ, тем выше отмечено повышение уровня ЭТ-1 [66, с. 1825]. ЭТ-1 оказывает митогенное действие на гладкую мускулатуру бронхов и артерии, что приводит к их ремоделированию [112, с. 318, 115, с. 763]. У пациентов с ЛГ и при идиопатическом легочном фиброзе отмечается повышенный уровень ЭТ-1, что отражает профиброгенное свойства ЭТ-1 [135, с. 52].

Известно, что почечная сосудистая сеть очень чувствительна к вазоконстрикторным эффектам ЭТ-1. ЭТ-1 вызывает сужение почечных артерий и, как следствие, снижение гемодинамики [99, с. 3400, 158, с. 1062]. При этом, в корковой зоне почки происходит вазоспазм через стимуляцию рецепторов ЭТ_A [69, с. 66], а в медуллярной зоне – вазодилатация, опосредованная активацией рецептора ЭТ_B. Повышенный уровень ЭТ-1 в крови способствует нарушению функции подоцитов путем пролиферации клеток почки, нарушению актинового цитоскелета, прогрессированию воспалений и фиброзу почечной ткани [207, с. 944].

На экспериментальных моделях исследования выявлено, что уровень протеинурии коррелирует со степенью экскреция ЭТ-1 с мочой [80, с. 393]. Мезангиальные клетки почки синтезируют ЭТ-1, который повышается под воздействием вазоактивных пептидов, таких как вазопрессин, ФНО- α , ТФР- β и ангиотензин II [191, с. 1974]. При стимуляции мезангиальных клеток почек ЭТ-1 способствует повышению продукции фибронектина, коллагена I и IV типа, каждый из которых повышает синтез ЭКМ и формирование фиброза почечной ткани.

Заключение

Таким образом, по мере прогрессирования тяжести ХОБЛ параллельно повышается концентрация ЭТ-1 в крови, который вызывает вазоспазм в почечной сосудистой сети, нарушает функцию подоцитов путем повышенной пролиферации с повреждением актинового цитоскелета и активацией воспалительного процесса с последующим фиброзом почечной ткани

1.7. Возможности оценки индексов сопротивления почечных артерий при различных заболеваниях почек

В настоящее время неинвазивная оценка почечной гемодинамики путем УЗДГ исследования широко используется для оценки различных сосудистых и паренхиматозных заболеваний почек [181, с.313]. При этом о диагностической ценности индексов сопротивления при исследовании внутрипочечного кровотока имеются различные мнения. Исследователь Briscoe D.M. [85, с.367] считает, что пульсационный индекс Гослинга (PI) является более достоверным показателем, так как учитывается расчет средней скорости кровотока, а по мнению Ольховой Е.Б. [36, с.214] более информативным является индекс резистентности Пурсилота (RI). Величина RI - это отношение разницы между пиковой систолической (ПСС) и конечной диастолической скоростями (КДС), деленная на значение ПСС:

$$RI = (ПСС - КДС) / ПСС,$$

а показатель PI определяется путем деления разницы между пиковой

систолической скоростью (ПСС) по доплеровскому спектру и конечной диастолической скорости (КДС) к средней скорости (СС):

$$PI = (ПСС-КДС)/СС.$$

Уникальность данных параметров заключается в их угленезависимом характере при количественном определении сопротивления почечных сосудов [181, с.314]. У здоровых лиц взрослого возраста превышение величины $RI > 0,70$ и $PI > 1,20$ считаются критериями пороговых значений при определении повышенного сосудистого сопротивления почек [206, с.2062].

Почки – это парный обильно васкуляризованный орган, причем на показатели сопротивления почечных артерий помимо рефлекторных (канальцево-клубочковая обратная связь) и нейрогормональных механизмов регулирующих тонус афферентных и эфферентных артериол, оказывают влияние и ряд патофизиологических факторов, таких как повышенная жесткость и атеросклероз артерий, паренхиматозные заболевание почек, увеличение внутрибрюшного и центрального венозного давлений, эндотелиальная дисфункция, а также активность воспалительных цитокинов [215, с.498]. Изменения показателей RI и PI почечных артерий прежде всего зависят от генеза самой почечной патологии и часто взаимосвязаны со степенью тяжести системного атеросклероза [52, с.9].

Возрастные изменения мочевыделительной системы характеризуются снижением почечной функции и большей предрасположенностью к заболеваниям почек [111, с.789]. Так, по результатам работы Kawai et al. [147, с.789] была обнаружена зависимость между показателем RI и влиянием старения на почечный кровоток. Авторы предположили, что сосудистое сопротивление почек и внутрпочечный артериосклероз оказывают большие влияние на гломерулярную функцию почек у лиц в возрасте старше 75 лет, чем у более молодых, что отражает значение инволютивного снижения показателей функции почек. По данным результатов работы Chen Q. et. al. Было выявлено наличие достоверной взаимосвязи RI почечных артерии со степенью тубулоинтерстициального повреждения среди больных с

различными морфологическими вариантами гломерулонефритов [94, с.441].

В работе Дудниковой А.В. была обнаружена корреляционная взаимосвязь между индексом резистивности дуговых почечных артерий, альбумин-креатининовым соотношением, уровнем содержания цистатином С, концентрацией β 2-микроглобулина в моче, а также частотой обострений и степенью тяжести у больных ХОБЛ [21, с.11]. Аналогичные контингент больных был исследован в работе Меньшиковой И.Г., где у больных ХОБЛ в сочетании с ЛГ регистрировалось повышение RI на уровне междолевых артерий, а при декомпенсированной стадии хронического легочного сердца отмечалось значительное повышение показателя RI не только в междолевых разветвлениях почечной артерии, но также и на уровне основного ствола, а также в сегментарных разветвлениях почечных артерий [30, с. 14].

Общеизвестно, что со снижением азотовыделительной функции почек увеличивается риск развития ССО. По результатам исследования Shimizu Y. et.al. высокие индексы RI сегментарных и междолевых артерий были выявлены у больных с атеросклерозом сонных артерий, артериолосклеротической ретинопатией и электрокардиографическими изменениями [201, с.16]. По данным работы Nezami N. et. al. были изучены нарушения функции почечного трансплантата и связанных с ним сосудистых осложнений. Была выявлена зависимость между показателями RI и RI с уровнем сывоточного креатинина и степенью поражения внутрпочечных артерий [168, с. 85]. В аналогичной работе Chudek J. et. al. была обнаружена выраженная отрицательная корреляция между уровнем гломерулярной фильтрации и величинами показателей RI и RI у реципиентов с почечным трансплантатом [106, с.44]. Petersen L.J. et.al. сравнивали показатели RI и RI почечных артерий у здоровых лиц и у пациентов с АГ, осложненной хронической почечной недостаточностью. Авторами было показано, что показатели индексов RI и RI были достоверно выше в группе больных ($p < 0.05$), чем у здоровых добровольцев. Значения индексов RI и RI коррелировали с эффективным почечным кровотоком, величиной

артериального сопротивления и уровнем содержания сывороточного креатинина [206, с. 2063].

Заключение

Таким образом, по результатам литературных данных показана высокая диагностическая и прогностическая значимость PI и RI для оценки сосудистого сопротивления почечных артерий у пациентов с дисфункцией почек.

Резюме по обзору литературных данных

По данным ряда клинико-эпидемиологических исследований показано, что системные проявления ХОБЛ значимо повышают риск развития ССЗ, СД, ХБП, остеопороза и других заболеваний [25, с. 13, 91, с. 549; 151, с. 799, 202, с. 336, 162, с. 640, 163, с. 97].

Почки являются органом-мишенью при ХОБЛ, однако возможности комплексной диагностики дисфункции почек на фоне бронхолегочных заболеваний изучены крайне мало [119, с. 3]. В связи с вышеизложенным, представляется актуальным изучение системных эффектов ХОБЛ на развитие дисфункции почек. В литературных источниках мы не встретили работ, посвященных детальному исследованию возрастных и гендерных различий дисфункции почек, вклада ЭТ-1 в прогрессирование ХБП и доплерографических параметров ренальной гемодинамики у больных ХОБЛ.

Многими отечественными и зарубежными исследователями изучалась распространенность ранних маркеров ХБП при ХОБЛ [8, с. 674, 11, с. 30, 19, с. 53]. Однако в проводимых исследованиях отсутствовало комплексное изучение вклада клинико-лабораторных и инструментальных параметров на формирование и прогрессирование дисфункции почек у пациентов ХОБЛ.

Таким образом, выявление факторов риска, ассоциированных с развитием и прогрессированием дисфункции почек, как наименее исследованного системного проявления ХОБЛ, является актуальной

проблемой. Изучение вклада внелегочных эффектов у больных ХОБЛ позволит своевременно начать превентивную терапию для замедления процессов прогрессирования ХБП.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на кафедре терапии № 2 Кыргызско-Российского Славянского университета на базе отделения пульмонологии Национального госпиталя и центров семейной медицины № 3, № 7 г. Бишкека. Лабораторные и инструментальные исследования проводились на базе Национального центра кардиологии и терапии МЗ Кыргызской Республики им. академика М.Миррахимова, а также Национального госпиталя МЗ Кыргызской Республики. Все исследуемые пациенты были информированы и подписали письменное согласие на участие в клинических исследованиях. Протокол исследования одобрен локальным биоэтическим комитетом медицинского факультета КРСУ.

2.1. Контингент обследованных лиц и общая характеристика работы

Объект исследования. В соответствии с поставленной целью и задачами нами было обследовано 509 пациентов. На первом этапе в условиях амбулаторной поликлиники ЦСМ № 3 и № 7 г. Бишкека для идентификации начальной степени тяжести ХОБЛ было проведено скрининговое обследование пациентов в возрасте старше 35 лет. Дополнительно анализировались: анамнез табакокурения, проводились клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные исследования. Затем были обследованы стационарные больные с установленным диагнозом ХОБЛ (GOLD 2018 г.) [122, с. 21], находившиеся на обследовании и лечении в отделении пульмонологии Национального госпиталя Кыргызской Республики в период с 2017 по 2020 г. После отбора с учетом критериев включения и исключения в группу исследуемых вошли 154 пациента. В ходе исследования 32 пациента выбыли по различным причинам. Среди пациентов мужчины составили – 54 % (66) человек (средний возраст $58,48 \pm 11,51$ лет,

средний стаж болезни $17,1 \pm 3,4$ лет), доля женщин составила 46 % (56 человек, средний возраст $57,84 \pm 9,85$ лет, средний стаж болезни $15,2 \pm 3,7$ лет) (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Скрининг и проспективное контролируемое обследование больных с хронической обструктивной болезнью легких (n = 122)

Группа*	Мужчины, n = 66			Женщины, n = 56		
	GOLD I n = 15	GOLD II n = 18	GOLD III n = 33	GOLD I n = 23	GOLD II n = 12	GOLD III n = 21
Параметры						
ОФВ1, %	76,9±5,1	68,3±6,4	40,4±6,6	73,9±4,9	63,4±7,9	38,9±5,4
Сатурация крови, %	98±1,03	97,4±1,7	86,6±2,3	97,8±1	96,3±2,6	89,4±6,3
Возраст, лет	50,4±8,2	54,6±7,9	64,3±11,5	53,7±9	57,9±8,6	62,2±9,8
Длительность курения, лет	18±7,8	21±8,2	31,4±6,8			
Длительность течения ХОБЛ, год	4,53±2,23	8,27±3,23	10,7±3,7	4,56±1,8	8,6±2,7	10,04±2,9
ЧОГ	0,66±0,6	1,05±0,6	1,72±0,5	1,04±0,6	1,41±0,6	1,8±0,5
ИКЧ, «пачка-лет»	14,3±11	30±14,4	39,4±14,1			
Хронический кашель	15	18	33	23	12	21
Хроническое отхождение мокроты	11	14	33	18	9	21
САТ	2,5±0,51	9,3±1,97*	26,2±6,1*	2,08±0,9	10,4±1,8*	28,8±7,7*
Шкала mMRC	0,6±0,51	2*	3,03±0,6*	0,7±0,47	2*	2,9±0,7*
ТШХ	623±39,8	452±56	322±43	616±37,2	429,8±44	324±46
ИМТ, кг/м ²	24,8±2,1	25,6±2,9	28,4±4,5	27,1±1,6	29,3±7,46	31,3±8,9
СРБ, мг/л	1,8±1,2	2,6±1,7	4,7±3,4	1,9±1,	1,97±1	5,3±6,3
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,9±1,2	6,6±2,7	8,4±2,6	6,01±1,2	6,4±1,3	7,8±2,6
Фибриноген, г/л	2267,5±7 81,8	2375±533 ,4	3153,9±93 2,2	2445,04± 534	2593,7±10 47	3301±728 ,8
Гиперлипидемия, ммоль/л	11,7 %	19,1 %	23,2 %	21,3 %	23 %	32,6 %
Гиперурикемия, ммоль/л	23,4 %	39 %	33,1 %	9,6 %	18,9 %	13,9 %

Примечание: * – p < 0,05; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧОГ – частота обострений в год; ИКЧ – индекс курящего человека; MRC – Medical Research Council; САТ – COPD Assessment Test; ТШХ – тест 6-минут ходьбы; ИМТ – индекс массы тела; СРБ – С-реактивный белок.

Анализ данных САТ и шкалы mMRC у больных ХОБЛ, как у мужчин, так и у женщин выявил значимые ухудшения параметров по мере нарастания степени тяжести данного заболевания (таблица 2.1).

Частота выявленных сопутствующих заболеваний среди обследуемых больных ХОБЛ: хронический гастрит – 21,3%, хронический холецистит – 58,2%, липоматоз поджелудочной железы – 34,4%, остеопороз – 3,6%.

Клиническая характеристика контрольной группы:

Мужчины, n = 7. Средний возраст - $51,4 \pm 7,01$ лет, ИМТ - $23,67 \pm 2,76$ кг/м², сатурация - $98,2 \pm 0,78\%$, ОФВ1 - $87,17 \pm 6,72\%$, ТШХ - $623,2 \pm 48,2$, лейкоциты - $5,7 \pm 1,23 \times 10^9$, СРБ - $2,028 \pm 1,83$ мг/л.

Женщины, n = 10. Средний возраст - $54,57 \pm 9,4$ лет, ИМТ $24,8 \pm 1,7$ кг/м², сатурация - $98,42 \pm 0,53\%$, ОФВ1 - $82,45 \pm 5,32\%$, ТШХ - $624,2 \pm 39$, лейкоциты - $4,9 \pm 0,77 \times 10^9$, СРБ - $1,88 \pm 0,73$ мг/л.

Среди контрольной группы не были выявлены факторы риска дисфункции почек такие как: курение, повышенный ИМТ, наследственность, дислипидемия.

Диагноз ХОБЛ среди обследуемых устанавливался согласно рекомендациям GOLD (2017) и GOLD (2018) на основании жалоб и анамнестических данных пациента, результатов функциональных методов обследования (спирометрия), а также исключения и других заболеваний.

Критерием постановки диагноза ХОБЛ по данным спирометрии явилось соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ $< 0,7$, после приема бета-2 агониста через 15 минут, что подтверждает экспираторное ограничение воздушного потока [121, с. 27].

Критериями включения в исследование явились: наличие установленного диагноза ХОБЛ и подписанное информационное письменное согласие пациента на участие.

Критериями исключения из исследования были: ХСН функционального класса (ФК) II и выше, ХОБЛ крайне тяжелой степени, острые интеркуррентные воспалительные заболевания, системные аутоиммунные

заболевание, активный туберкулез, артериальная гипертензия, сахарный диабет, печеночная недостаточность, первичные заболевания почек.

Пациенты с крайнем-тяжелым течением ХОБЛ для чистоты исследования были нами исключены из исследования из-за наличия высокой частоты коморбидности с выраженной картиной сердечной и дыхательной недостаточности, низкой толерантностью к физической нагрузке.

Предмет исследования. Для решения основных аналитических задач, все пациенты были разделены на 3 клинические группы с учётом тяжести ХОБЛ по данным спирометрической классификации GOLD (2018) [121, с. 28]. Легкую степень тяжести ХОБЛ (I группа) имели 38 (31 %) пациентов, умеренную (II группа) – 30 (25 %), тяжелую (III группа) – 54 (44 %). Группу контроля составили 17 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту (10 мужчин и 7 женщин $58,18 \pm 10,74$ лет). Пациенты с ХОБЛ были распределены на 4 категории согласно классификации ABCD [121, с. 1491]. В категорию А был включен 31 исследуемый, в категорию В – 31, в категорию С – 23, а в категории D – 37 пациентов с ХОБЛ. Для решения задачи проводились методы сравнительного анализа данных клинико-лабораторных параметров ХОБЛ и альтернативных маркеров дисфункции почек в зависимости от степени тяжести ХОБЛ, половой принадлежности и возраста. Была изучена взаимосвязь факторов, ассоциированных с повышением ЭТ-1, уровнем АКС и степенью снижения величины СКФ.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Общества специалистов по ХБП. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Дизайн работы представлен на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 – Дизайн одномоментного исследования типа «случай-контроль»

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклиническое обследование

Комплексное обследование больных включало сбор жалоб, анамнеза болезни и жизни, клинический осмотр, определение факторов риска развития дисфункции почек. Всем исследуемым был проведен расчет ИМТ на основе коэффициента Кетле, рассчитываемого как отношение массы тела к величине квадрата роста в метрах [57, с. 49]. Согласно классификации ВОЗ (2000), ИМТ менее 25,00 кг/м² относили к нормальной массе тела; ИМТ более 25,0 кг/м² – к избыточной массе тела, а ИМТ более 30,0 кг/м² – к ожирению [57, с. 49]. Измерение артериального давления (АД) проводилось ручным сфигмоманометром по методу Н.С. Короткова [4, с. 11].

Для оценки степени никотиновой зависимости вычислялся индекс курящего человека (ИКЧ), рассчитываемый, как число выкуриваемых сигарет в день, умноженное на стаж курения (годы) / 20 [121, с. 30].

Стратификация стадии ХБП выставлялась согласно Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2017 [143, с. 15]. Диагноз ХБП выставлялся при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² или при наличие любых маркеров дисфункции почек по данным лабораторных или инструментальных методов исследования на протяжении 3-х и более месяцев. Для оценки расчетной СКФ использовали формулу СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2013 г.) на основе показателя креатинина крови [143, с. 16].

Больные ХОБЛ были опрошены на наличие синдрома дизурических расстройств таких как: полиурия - увеличение суточного количества мочи более 2000 мл/сут., олигурия - уменьшение количества мочи, выделяемой за сутки, до 500 мл и ниже., анурия - полное прекращение выделения мочи (диурез меньше 50 мл) и никтурия - увеличение ночного диуреза в сравнении с дневным (дневной диурез в норме составляет 2/3 от суточного, ночной 1/3).

Лечение пациентов ХОБЛ проводилось с учетом клинико-лабораторной и инструментальной оценки ХОБЛ (клинических проявлений, результатов

спирометрии, опросника Cat и шкалы mMRC) [121, с. 29]. Всем пациентам была назначена базисная терапия бронходилататорами в соответствии с Глобальной инициативой GOLD и национальными рекомендациями по ведению больных ХОБЛ от 2017-2019 г. (рисунок 2.2).

- Монотерапия – длительно действующие антагонисты холинергических рецепторов или длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА) – больным с выраженными симптомами (CAT > 10 баллов) и нечастыми обострениями.
- Двойная бронходилатация – больным с CAT > 20 баллов и частыми обострениями.
- Ингаляционный кортикостероид /ДДБА (ДДБА) – только больным с выраженными симптомами и частыми обострениями при наличии у пациента уровня эозинофилов крови ≥ 300 кл/мкл.

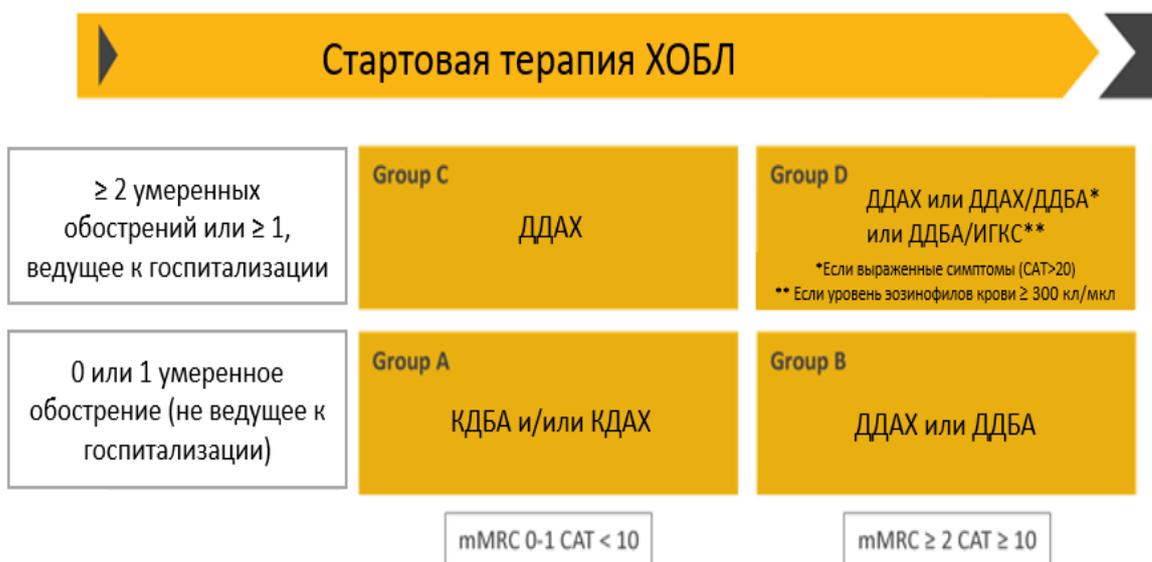


Рисунок 2.2 – Схема базисной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких.

Примечание. ДДАХ – длительно действующие антагонисты холинергических рецепторов; ДДБА – длительно действующие бета-2-агонисты; ИГКС – ингаляционный кортикостероид; КДБА – коротко действующие бета-2-агонисты; КДАХ – коротко действующие антагонисты холинергических рецепторов; mMRC – Medical Research Council; CAT – COPD Assessment Test.

2.2.2. Оценка функциональных тестов

В качестве теста для оценки самочувствия пациента использовался опросник CAT (рисунок 2.3) для определения степени одышки [110, с.650], а

также изучения толерантности к физической нагрузке применяли нагрузочные тесты (шкала степени одышки mMRC, 6-минутный тест ходьбы). Данные функциональных тестов позволяют выявить функциональные резервы дыхательных систем и кровообращения.

Опросник САТ состоял из 8 вопросов, которые включают следующие симптомы и ощущения: частота кашель, мокрота, чувство сдавления в груди, одышка при ходьбе и подъеме по лестнице, ежедневная активность дома, сон. Итоговое количество баллов опросника САТ показывает, как тяжесть ХОБЛ влияет на качество жизни больных: 0–10 баллов – незначительное влияние; 11–20 – умеренное; 21–30 – выраженное; 31–40 – очень серьезное.

			БАЛЛЫ
Я никогда не кашляю	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Я постоянно кашляю	<input type="checkbox"/>
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)	<input type="checkbox"/>
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке	<input type="checkbox"/>
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка	<input type="checkbox"/>
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	<input type="checkbox"/>
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<input type="checkbox"/>
Я сплю очень хорошо	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо	<input type="checkbox"/>
У меня много энергии	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	У меня совсем нет энергии	<input type="checkbox"/>
СУММАРНЫЙ БАЛЛ			<input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/>

Рисунок 2.3 – Опросник САТ (COPD Assessment Test)

Шкала тяжести одышки mMRC (Medical Research Council [121, с. 29] содержал диапазон от 0 до 4 баллов (таблица 2.2).

Всем обследуемые проводили тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) в соответствии с протоколом. Перед ТШХ больные были проинструктированы о целях проведения данного теста. Задача пациентов заключалась в том, чтобы они прошли по ровной поверхности длиной 30 метров в обычном

темпе как можно большее расстояние за 6 минут. После теста шаговой пробы рассчитывалась пройденная дистанция.

Таблица 2.2 – Шкала одышки mMRC (Medical Research Council)

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка появляется при сильной физической нагрузке
1	Легкая	Одышка возникает при быстром темпе ходьбы или при подъеме по лестнице
2	Средняя	Одышка возникает при медленной ходьбе
3	Тяжелая	Одышка появляется примерно через каждые 100 метров, заставляя пациента делать отдых
4	Очень тяжелая	Одышка в покое и при выполнении бытовой нагрузки (переодевание)

Во время теста пациентам было разрешено останавливаться и отдыхать, но они должны были продолжить ходьбу, когда сочтут это возможным.

Число обострений, перенесенных пациентом с ХОБЛ за 12 месяцев (ЧОГ), оценивали ретроспективно. По результатам опросника САТ, шкалы mMRC и ЧОГ каждый пациент был отнесен к одной из категорий классификации ABCD, представленных в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Классификация ХОБЛ, согласно GOLD (2017 г.)

Группа пациентов	Характеристика	Спирометрическая классификация	ЧОГ	Шкала mMRC	САТ
A	Низкий риск обострений. Симптомы не выражены	GOLD 1–2	≤ 1	0–1	< 10
B	Низкий риск обострений. Симптомы выражены	GOLD 1–2	≤ 1	> 2	≥ 10
C	Высокий риск обострений. Симптомы не выражены	GOLD 3–4	> 2	0–1	< 10
D	Высокий риск обострений. Симптомы выражены	GOLD 3–4	> 2	> 2	≥ 10

2.2.3. Лабораторные исследования

Всем пациентам был проведен комплекс исследований клиничко-анамнестических и лабораторно-биохимических исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня глюкозы, общего белка, белковых фракций, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, фракции билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), липидный профиль, фибриногена и СРБ.

Методика определения эндотелина-1. Забор сыворотки крови проводился утром натощак из локтевой вены в вакуумную пробирку с этилендиаминуксусной кислотой (ЭДТА). Далее пробирку помещали в транспортную сумку со льдом и доставляли в лабораторию. Кровь подвергалась центрифугированию в течение 10 минут со скоростью 1000 оборотов в минуту на аппарате «Центрифуга ЦЛМН-Р10-01», (Россия). Затем один мл сыворотки образца набирали в эппендорф и хранили при температуре -86°C до проведения анализа. Концентрация уровня ЭТ-1 сыворотки крови определялась методом количественного иммуноферментного анализа «сэндвич» с использованием реактивов Human Endothelin 1 (ЕТ-1) (Китай).

Для оценки гломерулярной фильтрации всем исследуемым был произведен расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ, 2009 (таблица 2.4), а также была проведена стратификация стадий ХБП (таблица 2.5) [KDIGO].

Таблица 2.4 – Уравнения СКД-ЕРІ для креатинина, 2009 г.

Пол	SCr*, мг/100 мл [#]	Формула
Мужчины	> 0,9 мг/100 мл	$\text{СКФ} = 141 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$
Мужчины	< 0,9 мг/100 мл	$\text{СКФ} = 141 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,411}$
Женщины	> 0,7 мг/100 мл	$\text{СКФ} = 144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,209}$
Женщины	< 0,7 мг/100 мл	$\text{СКФ} = 144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,329}$

Примечание: * SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови. # – SCr, мг/100 мл = (SCr, мкмоль/л) $\times 0,0113$.

Исследование мочи включало утренний разовый образец с определением относительной плотности, реакции мочи (рН), уровня протеинурии и альбуминурии.

Таблица 2.5 – Стратификация ХБП по степени снижения СКФ KDIGO, 2013 и НОПР, 2012 [143, с. 15]

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Описание
C1	> 90	Высокая или оптимальная*
C2	60–89	Незначительно сниженная*
C3а	45–59	Умеренно сниженная
C3б	30–44	Существенно сниженная
C4	15–29	Резко сниженная
C5	< 15	Терминальная почечная недостаточность

Примечание: * – При СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² для диагностики ХБП обязательным является наличие признаков повреждения почек.

Оценка уровня альбуминурии проводилась полуколичественным методом «сухой химии» с помощью тест полосок.

Стратификацию степени альбуминурии проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO 2013 (таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Индексация альбуминурии/протеинурии [143, с. 10]

Стадия	Описание	Альбумин, мг/ креатинин, ммоль
A1	Оптимальная или незначительно повышенная	< 3,0
A2	Высокая	3–30
A3	Очень высокая	> 30

Для избежания возможных погрешностей из-за особенностей водного режима, нами был проведен расчет альбумин-креатинового соотношения (АКС).

2.2.4. Инструментальные обследования

Для выполнения поставленных задач были использованы следующие инструментальные методы исследования: спирометрия, пульсоксиметрия, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и ультразвуковая доплерография (УЗДГ) почечных сосудов.

Всем обследуемым больных ХОБЛ для изучения состояния функции внешнего дыхания (ФВД) провели спирометрию. Исследование ФВД проводилось на аппарате «Спирограф» (Россия). Согласно спирометрическим критериям диагностики ХОБЛ (GOLD, 2020) анализировались следующие показатели ФВД: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ), [122, с. 27]. Легкая степень ХОБЛ считалась при величине ОФВ₁ ≥ 80 %, умеренная – $50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80$ % и тяжелая – $30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50$ %. Оценка результатов спирометрии рассчитывалась по отношению к должным величинам в зависимости от половой принадлежности, возраста пациента, роста и расы. [59, с. 18]. Для проведения дифференциального диагноза ХОБЛ, всем больным была проведена бронходилатационная проба с β_2 -адреноагонистами короткого действия (сальбутамол в дозе 400 мкг), повторное спирометрическое исследование проводили через 15 мин. Проба оценивалась как положительная при приросте величины ОФВ₁ ≥ 12 % от должного и ≥ 200 мл. При расчете степени тяжести бронхообструктивного синдрома у больных ХОБЛ учитывались постбронходилатационные показатели [59, с. 21].

Всем обследуемым пациентам определялась сатурация артериальной крови с помощью пальцевого пульсоксиметра «Contec» (Китай). Нормальный уровень сатурации крови считался более 95 % [18, с. 317]. При SatO₂ < 95 % показатель ДН считается: ДН I степени – 90–94 %, ДН II степени – 75–89 % и ДН III степени – <75 %.

Рентгенография органов грудной клетки проводилась всем пациентам ХОБЛ в переднезадней и боковых проекциях. Рентгенологическое исследование проводилось для обнаружения и исключения альтернативного диагноза, который может давать одинаковые симптомы обострения, а также выявить сопутствующие бронхолегочные и сердечно-сосудистые заболевания (пневмония, онкология, туберкулёз лёгких, декомпенсация СН и другие).

Для оценки функции сердца всем пациентам, участвующим в исследованиях, было проведено электрокардиографическое исследование в 12 отведениях на электрокардиографе «Монитор» (Россия) с последующей интерпретацией стандартных параметров. С помощью ЭКГ у больных ХОБЛ выявляли признаки перегрузки и/или гипертрофии правых отделов сердца, а также нарушения ритма сердца и ишемии. При необходимости для исключения ИБС проводилось суточное ЭКГ – мониторирование.

Допплерэхокардиография (доплер-ЭхоКГ) проводилась по общепринятой методике на аппарате SIEMENS SONOLINE G50 (Германия). Исследование включало определение размеров камер сердца, фракции выброса (ФВ) и систолического легочного артериального давления (СистЛАД).

Ультразвуковое и доплерографическое исследования почек проводилось по общепринятой методике на аппарате GE LOGIQ P5 (США). Оценивались размеры, форма, структура и положение почек, измерялась толщина паренхимы почек, выявлялись наличие или отсутствие аномалий развития, деформации чашечно-лоханочных систем, поликистоза, гидронефроза, опухоли почек, конкрементов, кроме того, была проведена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) почечных артерий с изучением параметров почечного кровотока. При УЗДГ оценивались качественная и количественная характеристики почечного кровотока. За норму качественной характеристики принимали внутрпочечный кровоток, прослеживаемый до уровня капсулы почек и отсутствие признаков

обеднения ренального кровотока. Для оценки количественной характеристики ренального кровотока использовались показатели импульсно-волновой доплерометрии на уровне устьев, ворот, сегментарной и междолевой разветвлений почечных артерий (ПА). В ходе проведения УЗДГ почечных артерий оценивались линейная скорость кровотока (ЛСК), а также пульсационный индекс Гослинга (PI), представляющий собой отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей к средней скорости кровотока.

2.3. Статистические методы исследования

Обработка полученных статистических данных проводилась методом вариационной статистики с помощью стандартных пакетов программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc, 2016, США). Для анализа полученных результатов использовались методы описательной и сравнительной статистики, рассчитывались количественные и качественные переменные. С целью выбора способа расчета данных, предварительно был проведён анализ нормальности распределения всех исследуемых параметров с помощью критерия – Колмогорова – Смирнова; исследуемые показатели рассчитаны в количественной шкале. Для расчета достоверности различий средних величин полученных результатов, применялся t-критерий Стьюдента, когда сравнивали несвязанные между собой выборку и парный t-критерий Стьюдента при сравнении связанных совокупностей. Для расчета корреляционного анализа применялся коэффициент линейной корреляции Пирсона и нелинейной корреляции Спирмена. Анализ вклада факторов риска развития дисфункции почек был проведен с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа. Различие считалось значимым при уровне $p < 0,05$ [40, с. 24].

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЙ

3.1. Клинико-функциональная характеристика развития дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких

3.1.1. Показатели скорости клубочковой фильтрации у больных хронической обструктивной болезнью легких

На первом этапе нашей работы нами был проведен расчет СКФ у больных в зависимости от тяжести течения ХОБЛ. В группе исследования были включены 122 участника, где средние значения показателя уровня сывороточного креатинина (GOLD I–III), составили $74,66 \pm 15,45$ мкмоль/л, минимальные значения составили 40,8 мкмоль/л, которые были зарегистрированы у пациентов с легким течением ХОБЛ. Максимальные значения креатинина были выявлены у одного пациента с ХОБЛ III с тяжелым течением заболевания и составила 150 мкмоль/л. По показателям креатинина значимых различий между группами контроля и больными ХОБЛ выявлено не было ($p > 0,05$). Превышение креатинина более 110 мкмоль/л было выявлено у двоих пациентов (3,7 %) с тяжелым течением ХОБЛ, а снижение креатинина менее 60 мкмоль/л у 15 (40,5 %) больных с легким течением болезни и у 5 (9,26 %) – с тяжелым течением ХОБЛ (таблица 3.1).

По данным других исследователей, средние показатели сывороточного креатинина у больных ХОБЛ составили $76,1 \pm 12,2$ мкмоль/л [Дудникова А. В., 2016], и $95,9 \pm 2,8$ мкмоль/л [Долгополова Д.А., 2016]. По нашим данным среднее значение расчетной СКФ в группе больных ХОБЛ составило $89,8 \pm 15,6$ мл/мин/1,73 м², что соответствовало ХБП С2. При сравнительном анализе расчетной СКФ, значимые различия были выявлены между контрольной группой и больными с I, II и III степенью тяжести ХОБЛ ($p < 0,05$). Показатели СКФ, по данным результатов других исследователей, составили $80,2 \pm 20,2$ мл/мин/1,73 м² ([Дудникова А.В., 2016), 78 ± 26 мл/мин/1,73 м² (Агранов Н.В. и

соавт., 2018] и $79,7 \pm 15,5$ мл/мин/1,73 м² (Takayuki Y., 2015), что также соответствовало стадии ХБП С2.

Таблица 3.1 – Анализ показателей креатинина крови и расчетной скорости клубочковой фильтрация у больных ХОБЛ

Показатели	ХОБЛ I ст. (n = 38)	ХОБЛ II ст. (n = 30)	ХОБЛ III ст. (n = 54)	Контроль (n = 17)
Креатинин, мкмоль/л	64,84±10,21	72,63±8,56	82,7±17,17	66,2±12,6
СКФ, мл/мин/ 1,73 м ²	100,21±9,80	92,96±11,7	80,63±15,6	111,4±12,7
Креатинин > 110 мкмоль/л (абс/%)	0/0 %	0/0 %	2/3,7 %	0/0 %
Креатинин < 60 мкмоль/л (абс/%)	15/40,5 %	0/0 %	5/9,26 %	7/41,2 %

Примечание. n – число больных; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Согласно классификации ХОБЛ по категориям ABCD, показатель гломерулярной фильтрации у больных категории А составил $95,64 \pm 19,66$ мл/мин/1,73м², категории В – $94,87 \pm 12,17$, категории С – $87,69 \pm 14,99$, а в категории D - $79,54 \pm 16,29$ мл/мин/1,73 м².

Среди наших исследуемых ХОБЛ I–III в 57,37 % случаев регистрировался уровень СКФ 90–119 мл/мин/1,73 м² (рисунок 3.1), 37,7 % – СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м², 3,27 % – СКФ 59–45 мл/мин/1,73 м² и только по 0,82 % случаев выявлялось с уровнями СКФ более 120 и 30–44 мл/мин/1,73 м².

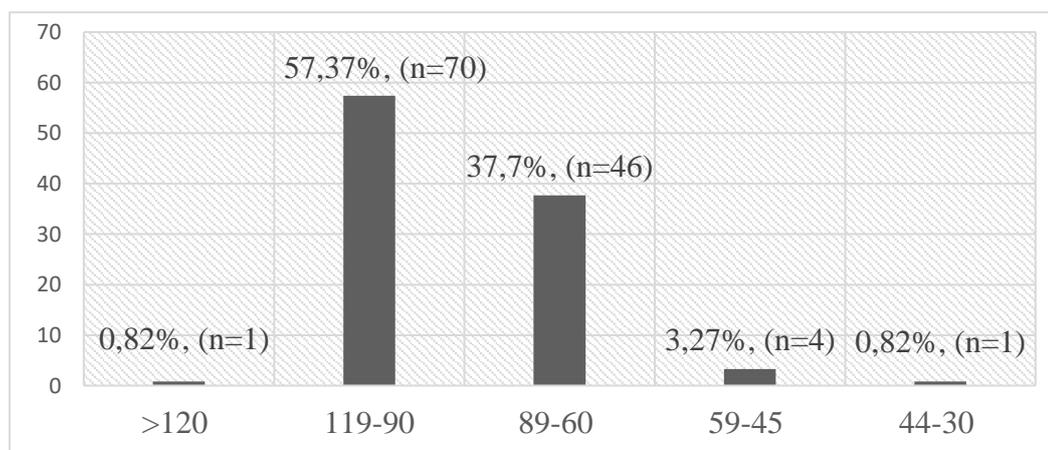


Рисунок 3.1 – Показатели расчетной скорости клубочковой фильтрации у больных ХОБЛ I–III степени тяжести.

По результатам нашего исследования доля пациентов, имеющих нормальные значения СКФ, была выше, чем по данным других исследований [9, с. 119]. Возможно, это связано с разным количеством включенных мужчин и женщин. Таким образом, у наших обследуемых имелось сохранное значение СКФ, которое составило 95,07 %. В 3,27 % случаев СКФ соответствовало ХБП С3а, преимущественно у пациентов ХОБЛ III стадии. При оценке клинко-лабораторных параметров, ассоциированных с прогрессированием дисфункции почек в зависимости от степени снижения СКФ у исследуемых больных ХОБЛ, был проведен сравнительный анализ (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Клинико-лабораторные параметры, ассоциированные со снижением гломерулярной фильтрации при хронической обструктивной болезни легких (GOLD I–III)

Параметры	СКФ > 90, n = 71	89–60, n = 46	59–30, n = 5
Возраст, лет	54,4±8,3	62,4±11,3 #	68,6±8,1
ОФВ1, %	65,6±14,5	46,5±14 #	41,3±6
Сатурация крови, %	95,4±4,9	95,5±4,5	91,6±4
Частота обострений в год	1,1±0,71	1,67±0,56 #	1,6±0,57
Индекс курящего человека	32,4± 2,7	38,6± 3,1 #	46,8± 4,2
Длительность ХОБЛ/год	6,57±3	9,7±3,7 #	14,3±1,5
Индекс масса тела, кг/м ²	27,5±5,7	28,7±5,3	26,2±3,7
САД мм рт. ст.	122,2±8,5	126,8±11	136,6±11,5
ДАД мм рт. ст.	76,28±11,1	79,2±6,7	91,6±10,4
Тест 6-минутной ходьбы	505,8±122,8	363,1±97 #	284±30,14
COPD Assessment Test	10,5±11,3	21±9,7 #	30,3±8,7
Medical Research Council test	1,5±1,06	2,5±0,8 #	3,6±0,57
С-реактивный белок, мг/л	2,4±1,7	5±5,9 #	1,6±0,7
Креатинин крови, мкмоль/л	66,1±9,2	83,5±10,3 #	120,3±27
ПЗРПЖ, см	2,07±0,2	2,3±0,5	2,8±0,5
ПСПЖ, см	0,37±0,05	0,4±0,1	0,4±0,1
TAPSE	2,69±0,15	2,53±0,4 #	2,5
Систолическое ЛАД, мм рт. ст.	29,3±7,62	39±16,1 #	44,6±6,6

Примечание: # – значимость различий между уровнем СКФ > 90 и 89–60; n – число больных; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПЗРПЖ – передне-задний размер правого желудочка; ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; СистЛад – систолическое легочное артериальное давление.

Как видно из таблицы 3.2, снижение СКФ ассоциировалось с тяжестью течения ХОБЛ, уровнем сатурации кислорода в крови, продолжительностью болезни ХОБЛ, повышением уровня сывороточного креатинина, а также концентрации маркера системного воспаления - фибриногена.

У больных ХОБЛ, при сравнении показателя клубочковой фильтрации, было обнаружено, с высоким риском обострений (CD) имелось значимо низкий уровень СКФ ($p < 0,05$), чем среди пациентов с низкими рисками обострений ХОБЛ (AB), что также подтверждается результатами работы других исследований [10, с. 580] (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Сравнительный анализ скорости клубочковой фильтрации в зависимости от частоты обострений в год у больных хронической обструктивной болезнью легких I–III степени тяжести

Параметры	Риск обострений, ХОБЛ (n = 122)		p
	низкий риск обострений	высокий риск обострений	
Креатинин, мкмоль/л	72,04 ± 15,16	77,86 ± 15,33	<0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	95,119 ± 13.53	83,23 ± 15,6	<0,05

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

При расчете с использованием линейного анализа Пирсона была получена отрицательная взаимосвязь между тяжестью ХОБЛ и уровнем сывороточного креатинина ($r = -0,450$) (рисунок 3.2).

В целях оценки факторов, ассоциированных с увеличением креатинина, был проведен корреляционный анализ. В ходе анализа наибольшее влияние на уровень креатинина крови оказывали степень выраженности одышки (шкала mMRC) ($r = 0,479$), показатели ОФВ1 ($r = -0,4503$; $p < 0.05$), шкала качества жизни пациента САТ ($r = 0,464$) и длительность анамнеза болезни ХОБЛ ($r = 0,405$).

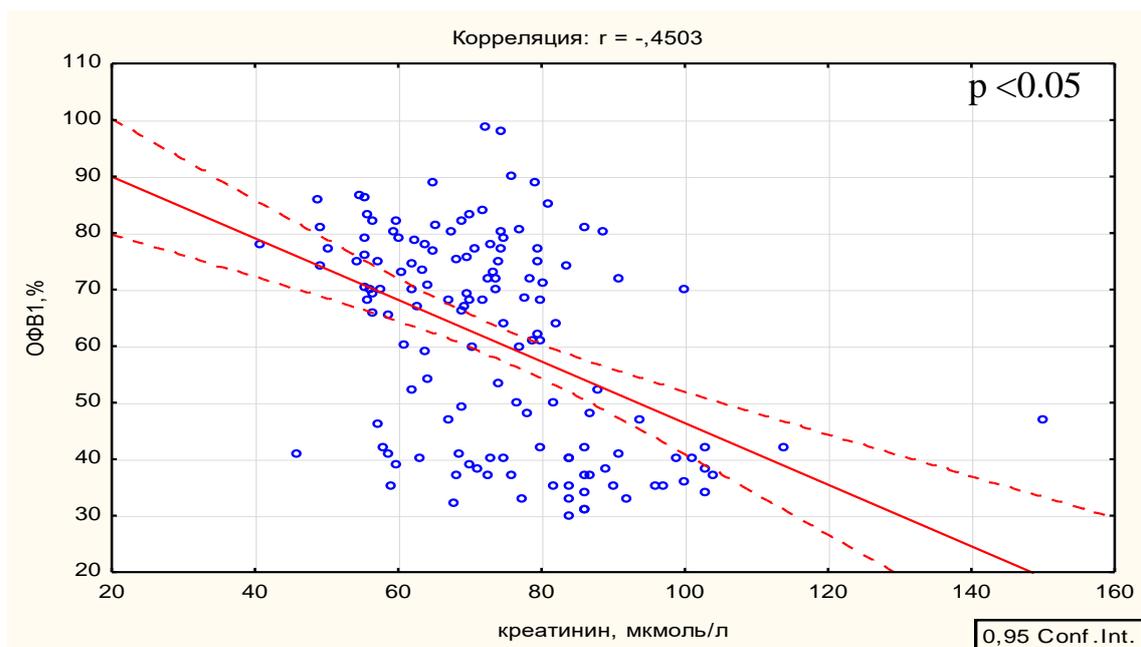


Рисунок 3.2 – Корреляционная взаимосвязь между тяжестью ХОБЛ и уровнем креатинина сыворотки

Примечание. ОФВ1 – Объем форсированного выдоха за 1 секунду.

Полученные данные обратной взаимосвязи между уровнем креатинина и ОФВ1 могут быть обусловлены дефицитом мышечной массы у больных ХОБЛ, поскольку катаболический процесс синтеза креатинина при саркопеническом синдроме уменьшается [188, с. 254, 190, с. 67].

Далее мы оценили вклад факторов, ассоциирующихся со снижением СКФ. При анализе взаимосвязи между СКФ и показателем ОФВ1, получена отрицательная корреляция ($r = -0,570$) (рисунок 3.3).

Наибольшее влияние на уровень СКФ оказали длительность течения ХОБЛ ($r = -0,601$), уровень ОФВ1 ($r = 0,570$; $p < 0,05$), возраст ($r = -0,497$), степень одышки по шкале mMRC ($r = -0,505$), ИКЧ, «пачка-лет» ($r = -0,423$), уровень сатурации крови ($r = 0,442$), а также показатели повышения давления в легочной артерий ($r = -0,422$) с последующими изменениями передне-заднего размера правого желудочка ($r = 0,385$) (таблица 3.4).

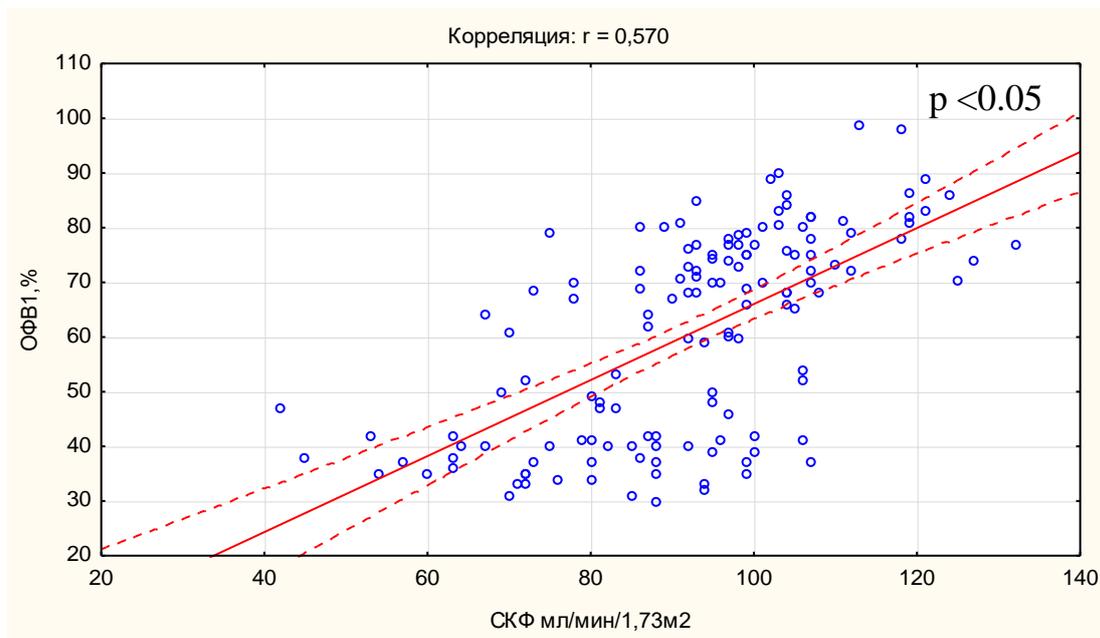


Рисунок 3.3 – Корреляционная взаимосвязь между тяжестью ХОБЛ и показателем скорости клубочковой фильтрации

Примечание: ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

По результатам наших исследований, тяжесть ХОБЛ явилась независимым фактором снижения СКФ, что совпадает с данными исследований других авторов [9, с. 119, 11, с. 31, 219, с. 1284]. У пациентов ХОБЛ выявлена взаимосвязь СКФ со степенью одышки по шкале mMRC и качеством жизни по опроснику САТ. Из исследования Trudzinski F.C. and et.al., при анализе модели многомерной регрессии было показано, что СКФ явилась независимым предиктором одышки по шкале mMRC ($p < 0,001$), что согласуется и с нашими данными [105, с. 4]. При расчете многофакторного регрессионного анализа, независимым параметром снижения СКФ являлись возраст ($b = -0,754$; $p = 0,0007$) и значения АКС ($b = -0,215$; $p = 0,024$). Результаты нашего исследования сопоставимы с данными скрининга Lopez Bernal J.A. et. al., где составлял частота снижения СКФ у лиц пожилого возраста составляла 53,9 % [152, с. 280].

Таблица 3.4 – Корреляционная связь факторов риска снижения гломерулярной фильтрации при хронической обструктивной болезни легких (GOLD I–III)

Параметры	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	
	r	p
ОФВ1, %	0,570	< 0,05
Сатурация крови, %	0,442	< 0,05
Индекс курящего человека	-0,423	< 0,05
Длительность течения ХОБЛ, год	-0,601	< 0,05
Курение, лет	0,498	н/з
Индекс массы тела, кг/м ²	-0,159	н/з
Возраст, лет	-0,497	< 0,05
Частота обострений в год	-0,418	< 0,05
С-реактивный белок, мг/л	-0,268	< 0,05
Общий холестерин, ммоль/л	-2,659	н/з
Шкала Medical Research Council	-0,505	< 0,05
COPD Assessment Test	-0,487	< 0,05
Тест 6-минутной ходьбы	0,565	< 0,05
Мочевая кислота, ммоль/л	0,324	н/з
ПЗРПЖ, см	-0,385	< 0,05
ПСПЖ, см	-0,231	< 0,05
TAPSE, см	0,249	< 0,05
Систолическое ЛАД, мм рт. ст.	-0,422	< 0,05

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха; ПЗРПЖ – передне-задний размер правого желудочка; ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка; TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; ЛАД – легочное артериальное давление.

Общая распространенность ХБП С3 (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) в нашем исследовании составила 4,91 % и выявлялась преимущественно при тяжелом течении ХОБЛ. Аналогичные результаты были получены по данным исследований Navaneethan S. D. et al. где общая распространенность дисфункции почек составила от 4% до 8 % у больных ХОБЛ [164, с. 44].

По результатам исследователя Chen C.Y. et al. где изучалось наличие корреляции между снижением СКФ при ХОБЛ с учетом возраста, пола, ИМТ и статусом курения [95, с. 25855], в результате была выявлена независимая ассоциация дисфункции почек с ХОБЛ [208, с. 5], а наличие системного воспаления может быть связующим звеном между этими двумя нозологиями [84, с. 5].

В заключении следует отметить, что ХБП 1-й и 2-й стадий, характеризующиеся сохранной СКФ, была выявлена у 95,07 % больных ХОБЛ, а С3-стадия выявлено у 4,09 % пациентов у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ. Значимое влияние на уровень СКФ оказывали длительность течения ХОБЛ ($r = -0,601$), возраст ($r = -0,597$), индекс ОФВ1 ($r = 0,570$), ухудшение теста 6-минутной ходьбы ($r = 0,565$), степень одышки по шкале mMRC ($r = -0,505$), а также показатели качества жизни по опроснику САТ ($r = -0,487$).

3.1.2. Клинико-anamнестическая оценка состояния почек у больных хронической обструктивной болезнью легких

При клинико-anamнестической оценке данных у больных ХОБЛ, только у двоих пациентов ХОБЛ III (1,36%) отмечалась никтурия (таблица 3.5). Других жалоб и симптомов характерных для ХБП нами выявлено не было, что свидетельствует о субклиническом характере дисфункции почек при ХОБЛ.

Таблица 3.5 – Частота встречаемости расстройства мочеиспускания

Параметры	ХОБЛ, n=122			
	ХОБЛ I, n=38	ХОБЛ II, n=30	ХОБЛ III, n=54	КГ, n=17
Полиурия	-	-	-	-
Никтурия	-	-	2 (1,6%)	-
Олигурия	-	-	-	-
Анурия	-	-	-	-

Примечание: КГ – контрольная группа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Всем исследуемым было проведено микроскопическое исследование мочевого осадка с подсчетом лейкоцитов и эритроцитов в моче, представленное в таблице 3.6. В результате анализа, средние значения показателей эритроцитурии и лейкоцитурии у больных ХОБЛ находились в пределах референсных значений. При сравнении, значимых различий у больных ХОБЛ (GOLD I-III) с группой контроля не было выявлено ($p > 0.05$). По данным общепринятого в клинической практике лабораторного

исследования признаков протеинурии среди наших обследуемых не было выявлено.

Таблица 3.6 – Исследование микроскопии мочевого осадка

Параметры	Обследуемые группы				p
	ХОБЛ I, n=38	ХОБЛ II, n=30	ХОБЛ III, n=54	КГ, n=17	
	1	2	3		
Эритроцитурия, в п/з	0,42±0,11	0,45±0,28	0,58±0,31	0,49±0,27	>0.05
Лейкоцитурия, п/з	0,8±0,46	1,04±0,56	1,01±0,8	0,8±0,58	>0.05
Протеинурия, г/л	-	-	-	-	-

Примечание: КГ – контрольная группа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

При сравнительной оценке результатов биохимических и электролитных исследований у больных ХОБЛ и обследуемых из контрольной группы значимых различий нами не было обнаружено ($p > 0.05$): со стороны сывороточного альбумина ($36,2 \pm 2,54$ и $34,3 \pm 3,74$; соответственно; $p > 0.05$), натрия ($138,2 \pm 4,04$ и $141,4 \pm 4,32$ соответственно; $p > 0.05$), калия ($4,4 \pm 0,97$ и $4,5 \pm 2,8$; $p > 0.05$), а также концентрации кальция крови ($2,31 \pm 0,24$ против $2,39 \pm 0,14$; $p > 0.05$).

Таким образом, по результатам клиничко-anamnestического исследования состояния почек у 98,3% респондентов явных признаков мочевого синдрома, принятых в клинической практике, не отмечалось.

3.2. Исследование значения концентрации альбумин-креатининового соотношения в моче и сывороточного эндотелина-1 у больных хронической обструктивной болезнью легких

3.2.1. Уровни альбуминурии и альбумин-креатининового соотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких

На следующем этапе нашего исследования проведен сравнительный анализ результатов содержания АУ и АКС в зависимости от стадии (GOLD I-III) и риска обострений (ABCD) ХОБЛ. По результатам анализа, самое высокое содержания

АУ и АКС были зарегистрированы у больных с тяжелым течением ХОБЛ $45,74 \pm 14,87$ мг/л и $26,87 \pm 9,34$ мг/ммоль, соответственно.

Данные показатели имели нарастающий характер по мере снижения индекса ОФВ1 (таблица 3.5). При сравнении средних величин АУ и АКС, значимые различия были выявлены между группой контроля с пациентами с легким, умеренным и тяжелым течениями ХОБЛ ($p < 0,05$). Частота превышения АУ и АКС более (30 мг/л/сут, мг/ммоль) в I группе составила 5,26/21,05 %, у больных II группы – 29/25,8 % и у пациентов с III степенью тяжести ХОБЛ – 70,8/35,2 % случаев. (таблица 3.7). Общее количество пациентов ХОБЛ с повышенным АКС более 30 мг/ммоль составило 35(28,6%) больных ХОБЛ.

Таблица 3.7 – Анализ показателей альбуминурии и альбумин-креатининового соотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких

Показатели	GOLD			
	ХОБЛ I, n = 38	ХОБЛ II, n = 30	ХОБЛ III, n = 54	Контроль, n = 17
АУ, мг/л	$29,7 \pm 11,02^*$	$41 \pm 19^*$	$45,7 \pm 14,8^*$	$12,05 \pm 5,01$
АКС, мг/ммоль	$17,7 \pm 8,1^*$	$20,1 \pm 9,9^*$	$26,8 \pm 9,3^*$	$12,94 \pm 5,7$
АУ, > 30 мг/л	5,26 % (абс. число 2)	29 % (абс. число 9)	70,8 % (абс. число 38)	-
АКС > 30 мг/ммоль, %	21,05 % (абс. число 8)	25,8 % (абс. число 8)	35,2 % (абс. число 19)	-

Примечание: * – $p < 0,05$; n – число больных; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АУ – альбуминурия; АКС – альбумин-креатининовое соотношение.

Анализ показателей АКС в зависимости от степени риска обострений ABCD у больных ХОБЛ выявил следующие данные: показатель АКС в группе А составил $18,8 \pm 8,73$ мг/ммоль, группе В – $19,79 \pm 9,89$ мг/ммоль, в категории С – $22,87 \pm 10,93$ мг/ммоль, а в группе Д – $27,2 \pm 8,63$ мг/ммоль.

При сравнительном анализе содержания белка в моче было обнаружено, что среди больных ХОБЛ с низким риском обострения (АВ) значимо ниже регистрировались АУ и АКС ($p < 0,05$) (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Сравнительный анализ альбуминурии и АКС в зависимости от частоты обострения в год у больных ХОБЛ (GOLD I–III)

Параметры	Риск обострений ХОБЛ (n = 122)		p
	низкий риск обострений	высокий риск обострений	
АУ, мг/л	25,18±9,4	35,3±5,4	<0,05
АКС, мг/ммоль	20,06±9,8	44,7±16,2	<0,05

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АУ – альбуминурия; АКС – альбумин-креатининовое соотношение.

Исследование АУ через 3-х месяца (для подтверждения ХБП) выявило, что нормальное содержание АУ определялось у 53,83 % (n = 73) больных, что соответствовало стадии А1 и наблюдалось преимущественно у пациентов с низкой частотой обострения ХОБЛ. Уровень АУ, соответствующий А2 у пациентов I группы, выявлялся только в 5,26 % случаев (абс. число 2), II группы – в 29 % (абс. число 9), у больных III группы ХОБЛ - 70,8 % случаев (абс. число 38). Патологическое повышение альбумина в моче при ХОБЛ могут быть как системные проявления заболевания, так и традиционные факторы риска ХБП, что соответствует данным ряда других исследований [11, с. 30; 196, с. 5].

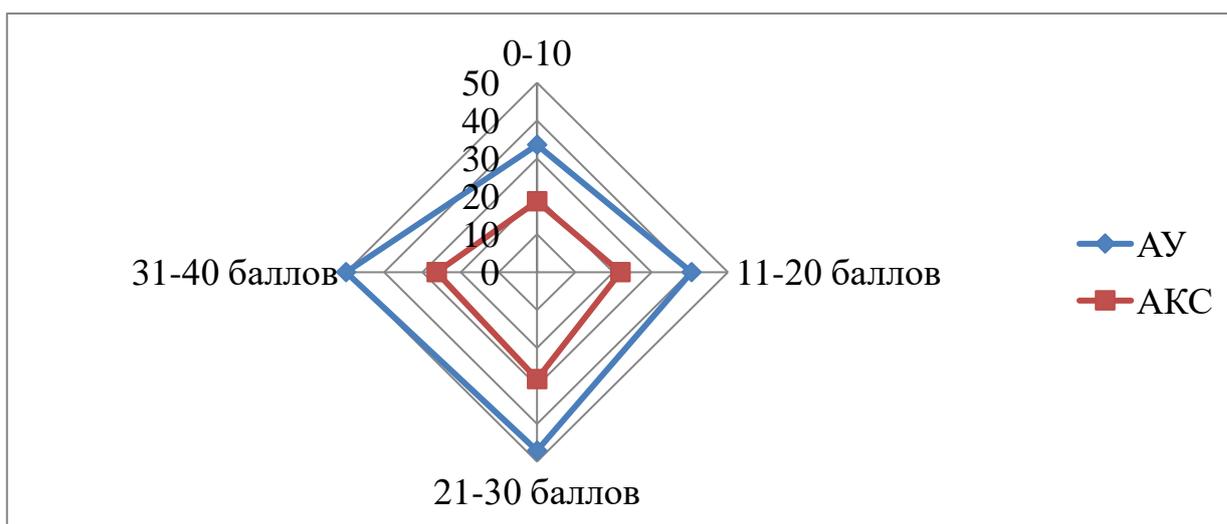


Рисунок 3.4 – Показатели альбуминурии и АКС у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести одышки по шкале mMRC (GOLD I–III)

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АУ – альбуминурия; АКС – альбумин-креатининовое соотношение.

Далее нами были оценены АУ и АКС в зависимости от степени одышки по шкале mMRC и качеством жизни пациентов по результатам опросника САТ.

Наиболее высокие показатели АУ и АКС были выявлены у больных с очень тяжелой степенью одышки и крайне низким качеством жизни (см. рисунок 3.4).

В зависимости от степени выраженности одышки по шкале mMRC, уровень содержания альбумина в моче было значимо выше у больных ХОБЛ (GOLD I-III) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

При сравнении уровня содержания АУ и АКС было выявлено значимое различие между группой контроля и больными ХОБЛ в зависимости от качества жизни больных ХОБЛ ($p < 0,05$) (см. рисунок 3.5).

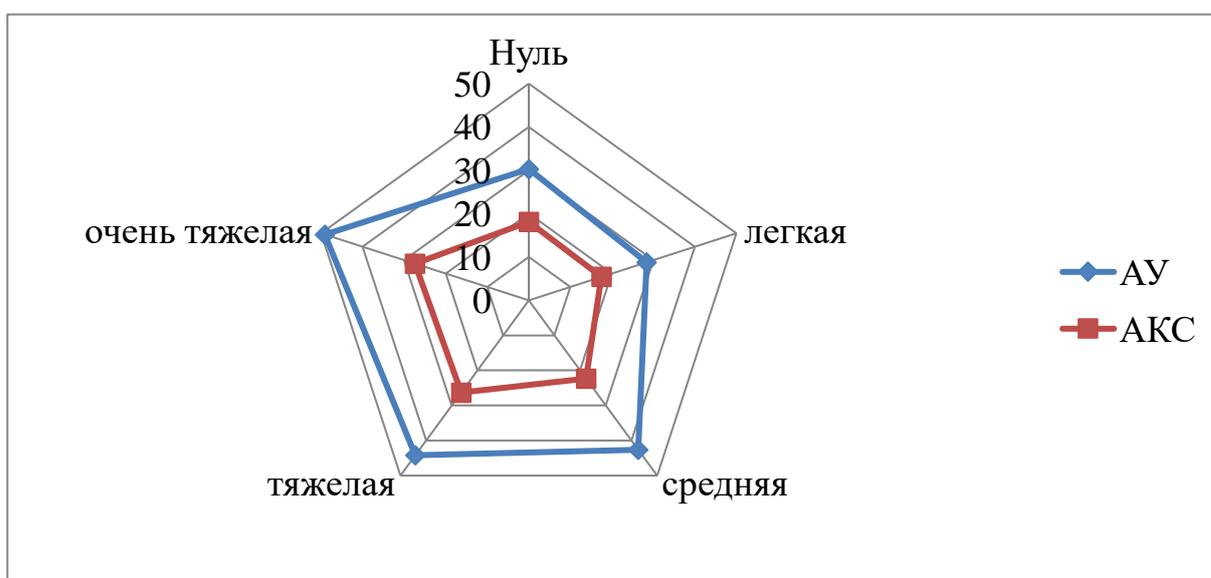


Рисунок 3.5 – Оценка показателей альбуминурии и АКС у больных ХОБЛ в зависимости от качества жизни по данным САТ (GOLD I–III)

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АУ – альбуминурия; АКС – альбумин-креатининовое соотношение; САТ – COPD Assessment Test; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Для оценки факторов, влияющих на степень АУ и АКС, был проведен корреляционный анализ, представленный в таблице 3.9.

По результатам расчета, значимое влияние на уровень АУ оказывали ОФВ1, ухудшение качества жизни по шкале САТ и длительность течения ХОБЛ. Также были получены данные прямой взаимосвязи АУ с ИКЧ ($r = 0,421$), шкалой

одышки mMRC ($r=0,477$), частотой обострений в год ($r=0,394$), возрастом ($r = 0,384$), уровнем фибриногена ($r = 0,349$), СРБ ($r = 0,320$), курением ($r=0,247$), а также ИМТ ($r=0,246$). Показатель АУ отрицательно коррелировал с данными ТШХ ($r = -0,559$), уровнем сатурации крови ($r = -0,426$) и СКФ ($r= - 0,374$).

Таблица 3.9 – Корреляционный анализ показателей альбуминурии и альбумин-креатининового соотношения с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами больных хронической обструктивной болезнью легких

Параметры	ХОБЛ I–III, n = 122			
	альбуминурия		АКС	
	r	p	r	p
ОФВ1, %	-0,527	< 0,05	-0,479	< 0,05
Сатурация крови, %	-0,426	< 0,05	-0,473	< 0,05
Длительность ХОБЛ, лет	0,507	< 0,05	0,368	< 0,05
Возраст, лет	0,384	< 0,05	0,341	< 0,05
Частота обострений в год	0,394	< 0,05	0,342	< 0,05
Курение, лет	0,247	< 0,05	0,301	< 0,05
Индекс курящего человека	0,421	< 0,05	0,054	н/з
Индекс массы тела, кг/м ²	0,246	< 0,05	0,233	< 0,05
Шкала Medical Research Council	0,477	< 0,05	0,452	< 0,05
COPD Assessment Test	0,514	< 0,05	0,490	< 0,05
Тест 6-минутной ходьбы	-0,559	< 0,05	-0,473	< 0,05
Креатинин, мкмоль/л	0,201	< 0,05	0,036	н/з
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	-0,374	< 0,05	-0,351	< 0,05
Мочевая кислота, ммоль/л	0,024	н/з	0,391	< 0,05
С-реактивный белок, мг/л	0,320	< 0,05	0,340	< 0,05
ПЗРПЖ, см	0,310	< 0,05	0,364	< 0,05
ПСПЖ, см	0,094	н/з	0,236	< 0,05
TAPSE, см	-0,327	< 0,05	-0,206	< 0,05
СистЛАД мм рт. ст.	0,422	<0,05	0,373	<0,05

Примечание: n – количество исследуемых; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрация; ОФВ1 – объем форсированного выдоха; ПЗРПЖ – передне-задний размер правого желудочка; ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка; TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; СистЛад – систолическое легочное артериальное давление.

Между показателем АКС и клинико-лабораторными параметрами больных ХОБЛ была получена значимая взаимосвязь с ТШХ ($r = -0,473$),

индексом ОФВ1 ($r = -0,479$), уровнем сатурации крови ($r = -0,473$), шкалой опросника САТ ($r = 0,490$), шкалой mMRC ($r = 0,452$), уровнем мочевой кислоты ($r = 0,391$), длительностью болезни ХОБЛ ($r = 0,368$), признаками ЛГ ($r = 0,373$) и вовлечением правого желудочка ($r = 0,364$) (таблице 3.9).

Среди 122 исследуемых у 49 больных (40,16 %) было выявлено повышение АУ, а у 73 пациентов (59,83 %) признаков потери белка не было обнаружено. Частота патологической АУ была значимо выше среди участников с анамнезом курильщика в прошлом и в настоящее время (28,6 % против 11,56 %) ($p < 0,05$) по сравнению с больными, не курящими в анамнезе, что отражает независимый характер курения, как фактора развития и прогрессирования ХБП. Основная часть пациентов с признаками нормоальбинурии относились к больным легким и умеренным течением ХОБЛ.

В своих исследованиях Shayo F. показал высокую частоту развития ХБП у больных ХОБЛ, с повышением уровня АКС до 0,80 мг/ммоль [196, с. 4]. Экскреция альбумина с мочой коррелировала с более низкими показателями кондуктивной функции легких у пациентов с ХОБЛ, но этот показатель потери белка с мочой при этом не зависел от статуса курения, учитывая высокую частоту встречаемости АУ также и у некурящих.

Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют более высокую частоту дисфункции почек у больных ХОБЛ при изучении АКС по сравнению с общепринятым в клинической практике расчетом СКФ. Было установлено, что у 28,68 % пациентов выявляются доклинические стадии дисфункции почек, прогрессирующие с увеличением ЧОГ и тяжестью ХОБЛ. Полученные результаты, мы связываем с развитием эндотелиальной дисфункции и токсическим действием белка на эпителий канальцев почек. В результате анализа полученных данных нами было выявлено, что самые высокие значения АУ и АКС определяются у больных с тяжелым течением ХОБЛ ($45,74 \pm 14,87$ и $26,87 \pm 9,34$ мг/ммоль; соответственно). Частота патологической АУ (более 30 мг/л) в I группе составила 5,26 %, во II группе – 29 % и в III группе – 70,8 %. Частота патологического АКС более 30

мг/ммоль у больных с легким течением ХОБЛ составила 21,05 %, в группе пациентов с умеренным течением – 25,8 % и у обследуемых с III степенью тяжести ХОБЛ – 35,2 %.

При изучении наличия взаимосвязи между АУ и клинико-лабораторными параметрами ХОБЛ, нами были выявлены значимое влияние на уровень альбуминурии степени снижения величины ОФВ₁, сатурации крови, длительности течения ХОБЛ, возраста, курения, ИКЧ, частоты обострений в год, а также величины маркера системного воспаления СРБ. Значимое влияние на уровень АКС оказывала ухудшение качества жизни по шкале САТ, выраженность одышки по шкале mMRC, длительность течения ХОБЛ, а также снижение показателей ОФВ₁.

3.2.2. Уровень эндотелина-1 и взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами хронической обструктивной болезнью легких

Эндотелиальная дисфункция является феноменом, который отражает системное сосудистое нарушение баланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами с преобладанием сосудосуживающих эффектов. ЭТ-1 действует на различные типы клеточных рецепторов организма, регулируя баланс двух противоположных процессов – вазоконстрикции и вазодилатации. В условиях повышения концентрации сывороточного ЭТ-1 проявляется его вазоконстрикторный эффект.

На начальном этапе мы провели сравнительный анализ уровней концентрации ЭТ-1 между больными ХОБЛ и группой контроля. Средний уровень концентрации ЭТ-1 в крови в группе больных ХОБЛ значимо (более чем в 3 раза) превышал данный параметр у обследованных лиц контрольной группы ($1,72 \pm 0,642$ пг/мл и $0,566 \pm 0,288$ пг/мл, соответственно; $p < 0,05$) (рисунок 3.6). Значимое повышение ЭТ-1 у больных ХОБЛ подтверждается данными и другого исследования [192, с. 33].

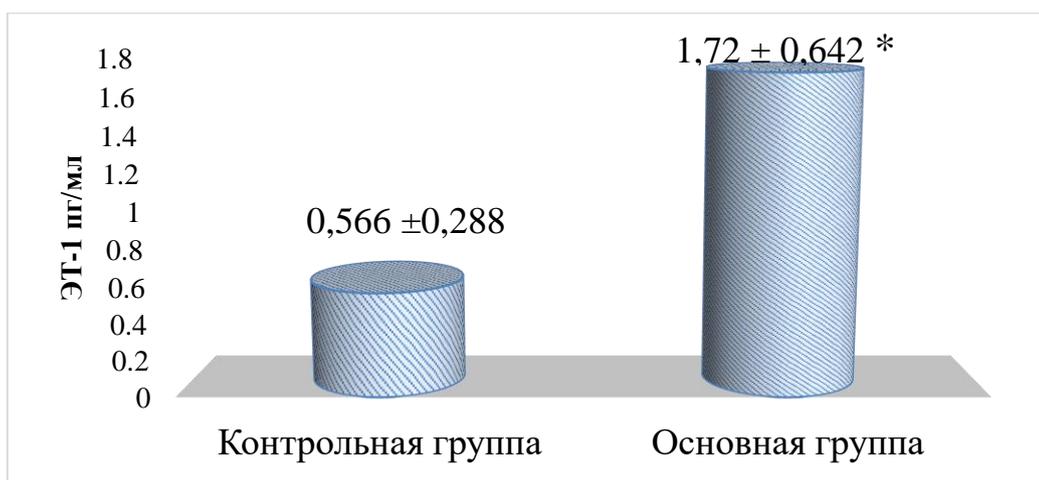


Рисунок 3.6 – Показатель эндотелина-1 у больных ХОБЛ и контрольной группы

Примечание: * – $p < 0,05$; ЭТ-1 – эндотелин-1.

Далее, в нашем исследовании был проведен сравнительный анализ содержания сывороточного ЭТ-1 в зависимости от тяжести ХОБЛ (рисунок 3.7).

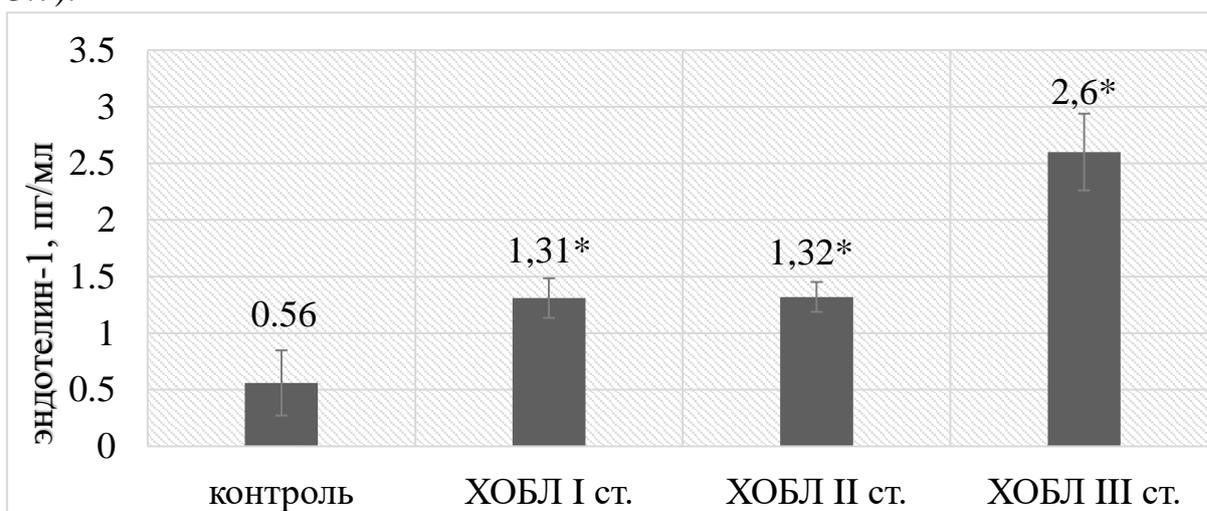


Рисунок 3.7 – Показатель эндотелина-1 в зависимости от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких

Примечание: * - $p < 0.05$ – значимость различий при сравнении с группой контроля; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Средние значения концентрации ЭТ-1 ХОБЛ I–III при всех степенях тяжести значительно отличались от группы контроля ($p < 0,05$). Как видно из рисунка 3.7, по мере нарастания тяжести ХОБЛ отмечалась тенденция к

увеличению содержания ЭТ-1. Так, наиболее высокий уровень этого пептида был выявлен при III степени тяжести ХОБЛ, который значимо отличался от показателей больных с легким и умеренным течением заболевания ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ средних значений содержания ЭТ-1 между I и II группами больных ХОБЛ значимых различий не обнаружил ($p > 0,05$), однако показатель концентрации ЭТ-1 у больных с легким и умеренным течением ХОБЛ был в 2,3 раза выше, чем в группе контроля, а у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ – в 4,64 раза. При анализе данных концентрации сывороточного ЭТ-1, в зависимости от риска обострений ХОБЛ, были получены следующие результаты: в категории А уровень ЭТ-1 составил $1,22 \pm 0,15$ пг/мл, в категории В – $1,36 \pm 0,133$ пг/мл, в категории С – $2,021 \pm 0,62$ пг/мл, а в группе пациентов категории Д – $2,65 \pm 0,3$ пг/мл.

Как известно, ЭД формируется уже на ранних стадиях тяжести течения ХОБЛ, когда еще не выявляются изменения показателей со стороны функции внешнего дыхания, но регистрируются нарушения адгезивных, метаболических и множества других функций, присущих интактному эндотелию (Кузубова Н. А. и др., 2013). В источниках научной литературы описано множество доказательств о взаимосвязи между содержанием ЭТ-1 с давлением в легочной артерии и легочным сосудистым сопротивлением [198, с. 509; 220, с. 8], это свидетельствует о вкладе ЭД в патогенез развития ХОБЛ, а также его осложнений.

Анализ концентрации ЭТ-1 у больных ХОБЛ выявил прямую корреляцию с частотой обострений ($r = 0,468$; $p < 0,05$). Так, пациенты с частыми обострениями (СД) имели значимо высокую концентрацию ЭТ-1 по сравнению с лицами, имевшими более редкую частоту обострений (АВ) ($2,08 \pm 0,7$ и $1,503 \pm 0,5$; $p < 0,05$) (рисунок 3.8).

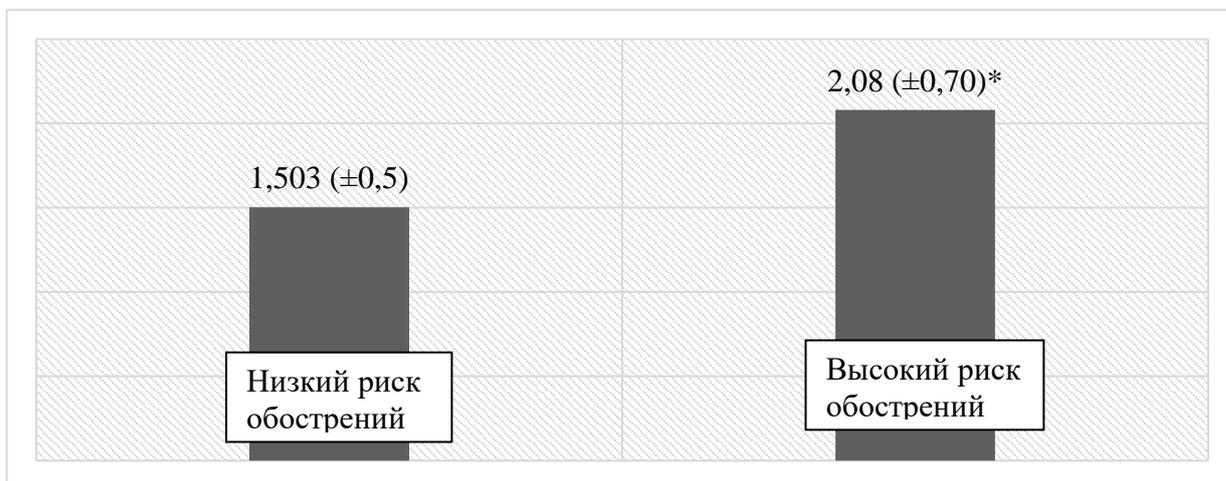


Рисунок 3.8 – Показатели эндотелина-1 в зависимости от частоты обострений в год

Примечание: * - $p < 0.05$; ЭТ-1 – эндотелин-1.

Как известно, каждое обострение ХОБЛ сопровождается также и выраженным оксидативным стрессом [179, с. 850], а это, в свою очередь, усиливает проявления ЭД.

Далее мы проанализировали уровень ЭТ-1 в зависимости от степени одышки по шкале mMRC (рисунок 3.9).

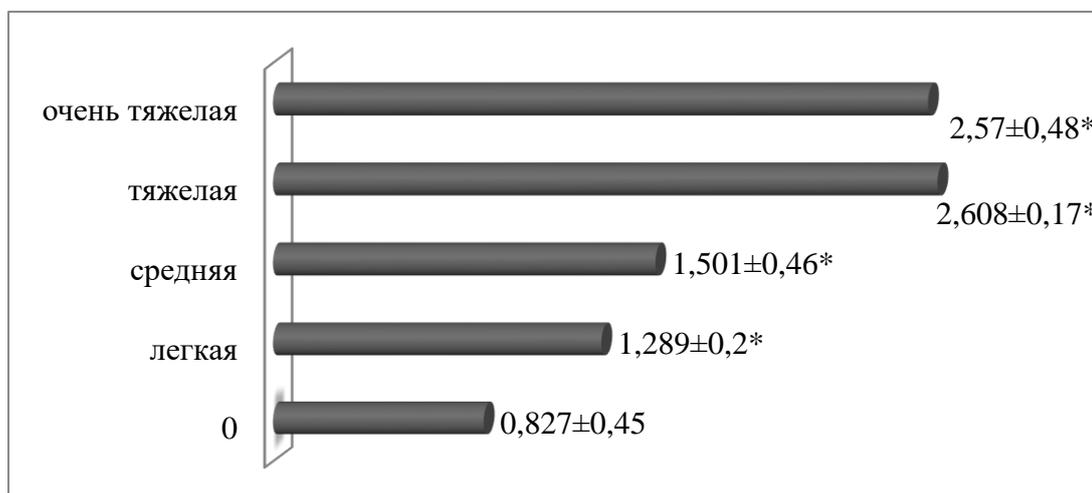


Рисунок 3.9 – Эндотелин-1 в зависимости от степени одышки по шкале Medical Research Council

Примечание: * - $p < 0.05$ – значимое различие между группой контроля и степени одышки по шкале mMRC.

Нами была выявлена прямая корреляция между степенью одышки по шкале mMRC-test и концентрацией ЭТ-1 ($p = 0,802$; $p < 0,05$). Так, наиболее высокие значения ЭТ-1 определялись у пациентов с тяжелой и очень тяжелой степенью одышки, при сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Средние значения концентрации ЭТ-1 также параллельно нарастали по мере ухудшения качества жизни больных ХОБЛ, оцененного по опроснику САТ, и положительно коррелировали с концентрацией ЭТ-1 ($p = 0,863$; $p < 0,05$) (рисунок 3.10).

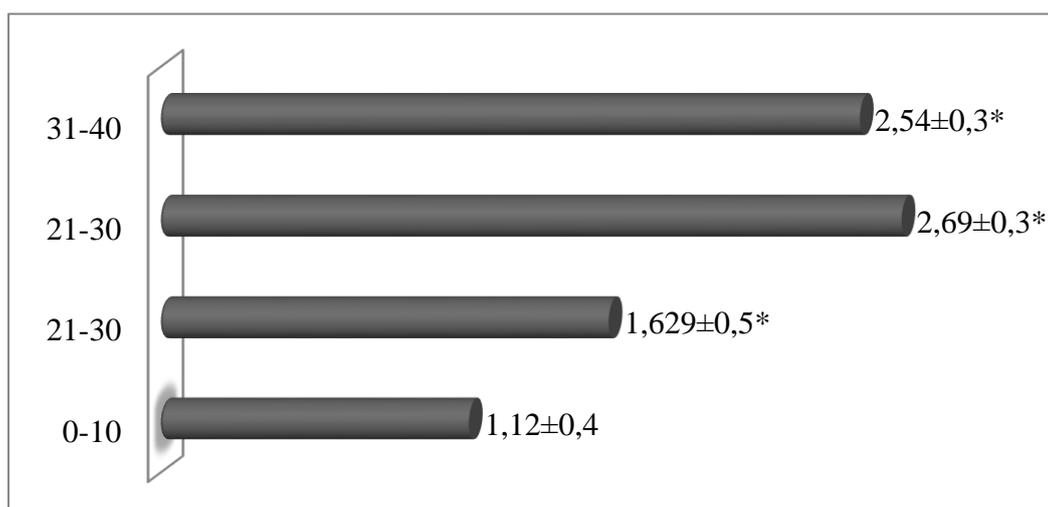


Рисунок 3.10 – Показатели эндотелина-1 в зависимости от степени повседневного качества жизни по шкале COPD-Assessment Test у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Примечание: * - $p < 0,05$ – значимая различие между группой контроля и опросник САТ

Наиболее высокий уровень ЭТ-1 регистрировался в диапазоне 21–30 баллов шкалы САТ и значимо отличался от группы контроля ($p < 0,05$).

При расчете взаимосвязи между величиной ОФВ1 и уровнем содержания ЭТ-1 с помощью линейного коэффициента Пирсона, была получена средней силы обратная корреляция ($r = - 0,671$; $p < 0,05$) (рисунок 3.11).

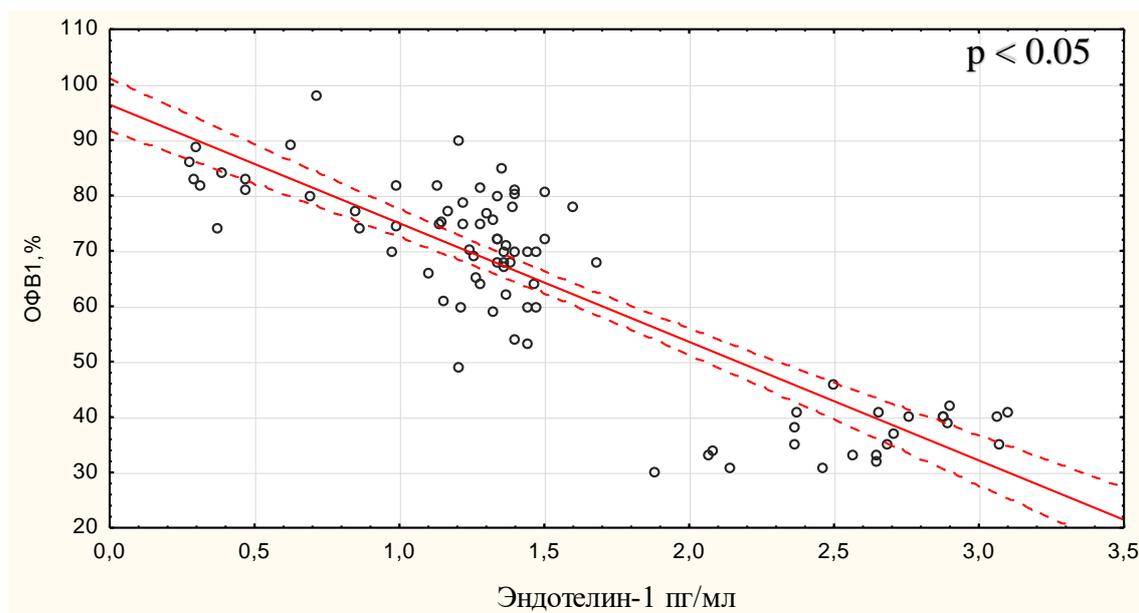


Рисунок 3.11 – Корреляционная взаимосвязь содержания эндотелина-1 и величиной объема форсированного выдоха за 1 секунду.

Повышенное содержание ЭТ-1 в крови у больных ХОБЛ по сравнению с группой контроля отражает наличие вазомоторной дисфункции эндотелия при данной респираторной патологии за счет наличия хронического системного воспаления (активация клеток воспаления, гиперцитокинемия, окислительный стресс), которое может вызвать микрососудистые расстройства в жизненно важных органах и тканях [62, с. 222, 88, с. 1129], в том числе и в почках.

Выявление клинически значимых сосудистых расстройств становится очевидным при учете возраста обследуемых [193, с. 192], а наличие дополнительных факторов риска ХБП при ХОБЛ объясняет тесную взаимосвязь между концентрацией ЭТ-1 и возрастным фактором больных ($r = 0,342$; $p < 0,05$) (таблица 3.10).

Повышение концентрации ЭТ-1 ассоциировалось с уровнем систолического легочного артериального давления ($r=0,538$) и последующего вовлечения правых отделов сердца с увеличением ПЗРПЖ ($r = 0,597$; $p < 0,05$) и ПСПЖ ($r= 0,277$; $p < 0,05$). Как представлено в таблице 3.14, концентрация ЭТ-1 показывала значимые положительные корреляционные взаимосвязи с

давлением в легочных артериях и размерами правого желудочка, а также отрицательные – с величиной бронхиальной проходимости. Отсюда можно сделать вывод, что корреляционный анализ подтверждает роль ЭТ-1 в процессах развития ЛГ и правожелудочкового ремоделирования у больных ХОБЛ.

Таблица 3.10 – Корреляционная связь эндотелина-1, клинико-лабораторных и инструментальных параметров у больных хронической обструктивной болезнью легких

Показатели	(n = 72)	
	Эндотелин-1, пг/мл	
	г	р
ОФВ1, %	-0,677	< 0,05
Сатурация кислорода, %	-0,589	< 0,05
Длительность болезни ХОБЛ, лет	0,514	< 0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	0,336	н/з
Возраст, лет	0,342	< 0,05
Частота обострений в год	0,468	< 0,05
Индекс курящего человека	0,148	н/з
Шкала Medical Research Council	0,802	< 0,05
COPD Assessment Test	0,863	< 0,05
Тест 6-минут ходьбы	-0,702	< 0,05
ПЗРПЖ, см	0,597	< 0,05
ПСПЖ, см	0,277	< 0,05
TAPSE, см	-0,205	н/з
Систолическое ЛАД мм рт. ст.	0,538	<0,05

Примечание: n – число больных; ПЗРПЖ – передне-задний размер правого желудочка; ПСПС – передняя стенка правого желудочка; TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; СистЛАД – систолическое легочное артериальное давление.

Таким образом, подводя итог исследованию взаимосвязи между концентрацией ЭТ-1 и клинико-лабораторными параметрами ХОБЛ, следует отметить, что концентрация ЭТ-1 при ХОБЛ значимо нарастает по мере утяжеления течения заболевания, нарастания частоты обострений в год, ухудшения повседневного качества жизни пациента и увеличения степени одышки по шкале mMRC. Кроме того, повышение концентрации сывороточного ЭТ-1 ассоциировалось с формированием ЛГ и ремоделированием правого желудочка.

3.2.3. Взаимосвязь концентрации эндотелина-1 и маркеров дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких

Повышение сывороточного ЭТ-1 с нарастанием тяжести ХОБЛ отражает генерализованное сосудистое поражение с высоким риском развития почечного фиброза, поскольку в литературных источниках был описан митогенный эффект ЭТ-1 на гладкую мускулатуру сосудистой системы [112, с. 319, 191, с. 1974].

Нами был проведен анализ корреляционной зависимости между концентрацией ЭТ-1 и маркерами дисфункции почек при ХОБЛ (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Корреляционная связь эндотелина-1 с маркерами дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких

Показатели	Эндотелин-1, пг/мл (n = 72)	
	r	p
Креатинин крови, мкмоль/л	0,397	< 0,05
СКФ мл/мин/1,73 м ²	-0,477	< 0,05
Альбуминурия, мг/ммоль	0,348	< 0,05
АКС, мг/ммоль	0,331	< 0,05

Примечание: n – число больных. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АКС – альбумин-креатининовое соотношение.

В результате проведенного анализа нами была получена значимая отрицательная корреляция между концентрацией ЭТ-1 и уровнем гломерулярной фильтрации ($r = -0,477$; $p < 0,05$) (рисунок 3.12), а также положительная связь с выраженностью АУ ($r = 0,348$; $p < 0,05$) и уровнем АКС ($r = 0,331$; $p < 0,05$) (таблица 3.11).

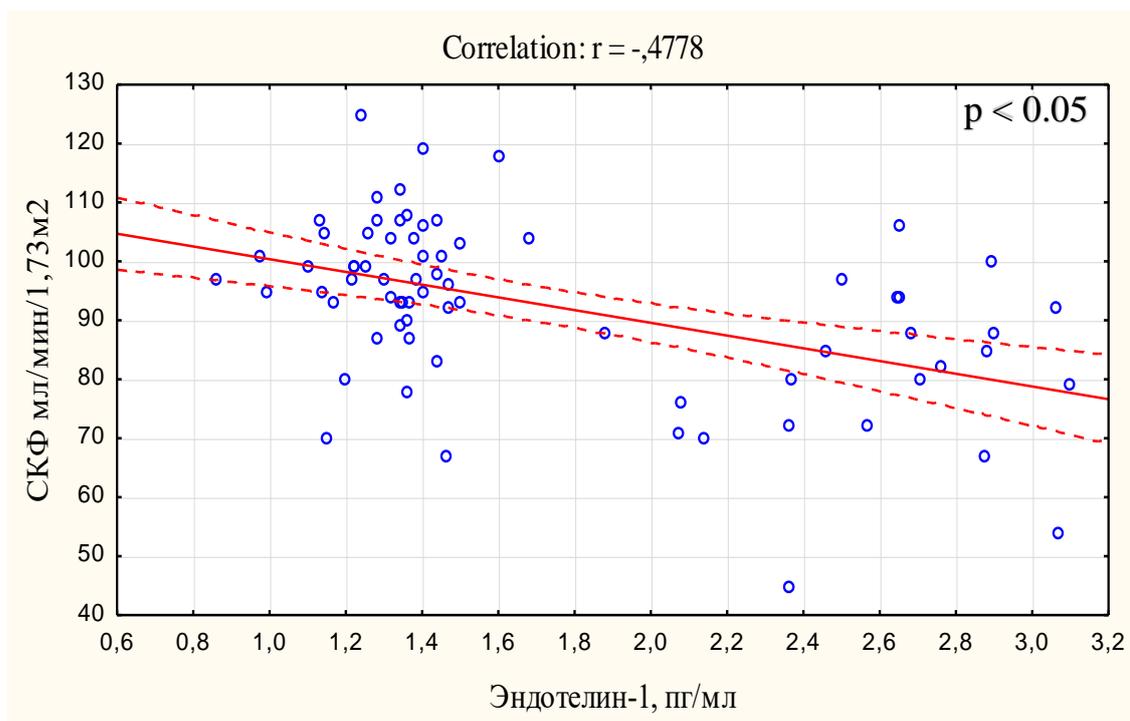


Рисунок 3.12– Взаимосвязь между уровнем СКФ и эндотелина-1 у больных ХОБЛ

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Учитывая, что в рамках нашей работы было выявлено множество факторов риска развития ХБП, нами был проведен множественный регрессионный анализ влияния лабораторно-инструментальных параметров на показатель ЭТ-1 у больных ХОБЛ. В результате анализа было определено, что независимыми факторами, влияющими на содержание ЭТ-1, являлись тяжесть ОФВ1 ($b = -0,754$; $p = 0,000749$) и уровень СКФ ($b = 0,321$; $p = 0,0344$).

Полученные нами данные позволяют предположить, что на развитие и прогрессирование почечной дисфункции у больных ХОБЛ, помимо традиционных факторов (возраст, дислипидемия, ожирение и др.) и тяжести течения заболевания, оказывает влияние также и дисфункция эндотелия, проявляющаяся повышенными значениями ЭТ-1 и патологической экскрецией альбумина с мочой.

3.3. Оценка доплерографических показателей сосудов почек у больных хронической обструктивной болезнью легких

3.3.1. Показатели ультразвукового и доплерографического исследований сосудов почек в зависимости от степени тяжести бронхообструктивного синдрома

В ходе комплексного обследования всем обследуемым пациентам с ХОБЛ было проведено ультразвуковое исследование почек в целях исключения первичного заболевания мочевыделительной системы в виде аномалии развития почек, наличия кист, а также конкрементов и неопластических образований. Полученные результаты ультразвукового исследования были разделены по степени тяжести ХОБЛ (таблица 3.12).

При межгрупповом сравнении морфометрических данных почек, значимые различия между группой контроля и больными ХОБЛ не были обнаружены ($p > 0,05$), что позволяет утверждать, что тяжесть течения ХОБЛ не влияет на размеры и толщину паренхимы почек.

Таблица 3.12 – Основные результаты ультразвукового исследования почек у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести (n = 122)

Параметры ультразвукового исследования	GOLD			
	I (n = 38)	II (n = 30)	III (n = 54)	Контроль (n = 17)
Длина, см	114,7±9,98	113,8±10,2	113,4±8,31	114,7±7,21
Ширина, см	45,97±4,38	48,1±5,83	44,55±4,19	46,25±4,86
Толщина паренхимы, см	16,16±1,46	16,03±1,68	14,8±1,1	16±1,26

Примечание: n – число больных; GOLD – Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Помимо стандартного ультразвукового исследования почек, для оценки артериального почечного кровотока было проведено доплерографическое изучение сосудов почек с расчетом скоростных показателей и пульсационного индекса (PI) ренального кровотока на уровне устьев

почечных артерий, а также воротных, сегментарных и междольковых разветвлений почечных артерий.

Результаты показателей внутрипочечного кровотока у пациентов ХОБЛ в сравнении с группой контроля представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13– Допплерографические показатели внутрипочечного кровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких (n = 122) (M ± SD)

Параметры	ОГ	КГ	p
PI устья ПА	0,89±0,24	0,76±0,12	< 0,05
ЛСК устья ПА, см/с	88,2±23,45	96,6±12,5	н/д
PI воротного разветвления ПА	0,81±0,22	0,68±0,1	< 0,05
ЛСК воротном разветвлении ПА, см/с	77,36±20,8	91,3±16,5	< 0,05
PI сегментарного разветвления ПА	0,80±0,22	0,64±0,11	< 0,05
ЛСК сегментарном разветвлении ПА, см/с	50,3±10,5	61,3±11,6	< 0,05
PI междолькового разветвления ПА	0,86±0,19	0,73±0,1	< 0,05
ЛСК междольковом разветвлении ПА, см/с	33,5±6,38	38,35±0,1	< 0,05

Примечание: ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; PI – пульсационный индекс; ПА – почечная артерия; ЛСК – линейная скорость кровотока.

По результатам исследования были выявлены значимые различия пульсационного индекса на уровне устьев почечных артерий, воротных, сегментарных и междольковых разветвлений *aa. renalis* между группой контроля и больными ХОБЛ ($p < 0,05$). При сравнении линейной скорости кровотока (ЛСК) значимые различия были обнаружены на уровне воротных, сегментарных и междольковых разветвлений почечных артерий ($p < 0,05$).

Межгрупповой анализ сравнения показателей пульсационного индекса на уровне устьев почечных артерий, значимых различий не обнаружил между группой контроля и больными с легким и умеренным течением ХОБЛ ($p > 0,05$) (рисунок 3.13). Однако, следует отметить, что имелись значимые различия с пациентами с тяжелым течением болезни ($p < 0,05$).

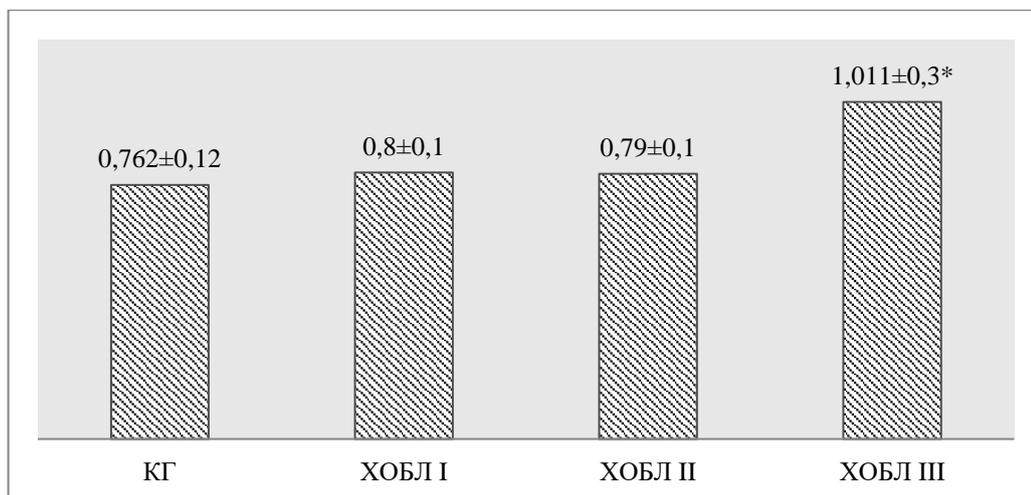


Рисунок 3.13 – Пульсационный индекс на уровне устьев почечных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких I–III степени тяжести

Примечание: * - $p < 0.05$ – значимость различий между группой контроля и стадией ХОБЛ; КГ – контрольная группа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

При сравнительном анализе пульсационного индекса на уровне воротного разветвления почечных артерий значимые различия были получены между группой контроля и пациентами с легким, умеренным и тяжелым течением ХОБЛ ($p < 0,05$) (рисунок 3.14).

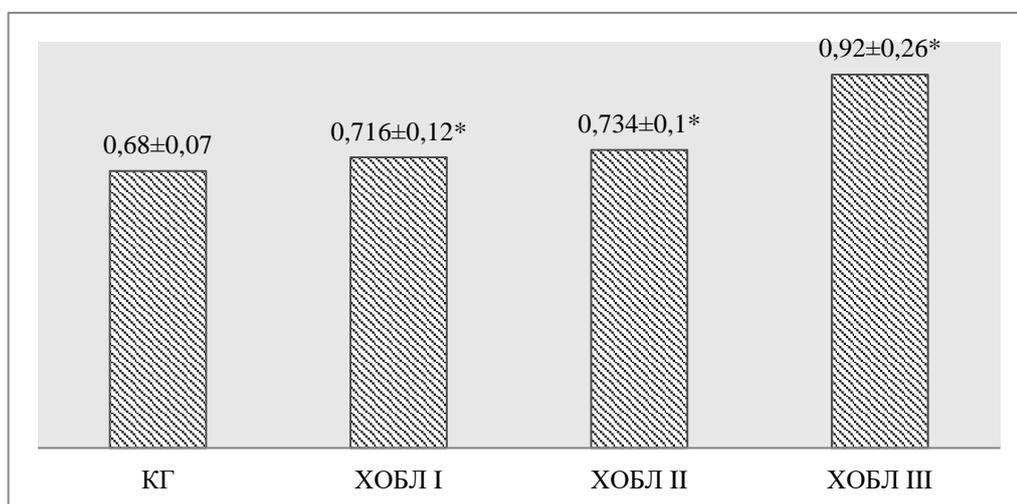


Рисунок 3.14 – Пульсационный индекс на уровне воротного разветвления почечных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких (GOLD I–III)

Примечание: * - $p < 0.05$ – значимость различий между группой контроля и стадией ХОБЛ; КГ – контрольная группа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

При сравнении значений PI на уровне сегментарных (рисунок 3.15) и междольковых разветвлений почечных артерий были выявлены значимые различия только между группой контроля и больными с тяжелым течением ХОБЛ ($p < 0,05$) (рисунок 3.16).

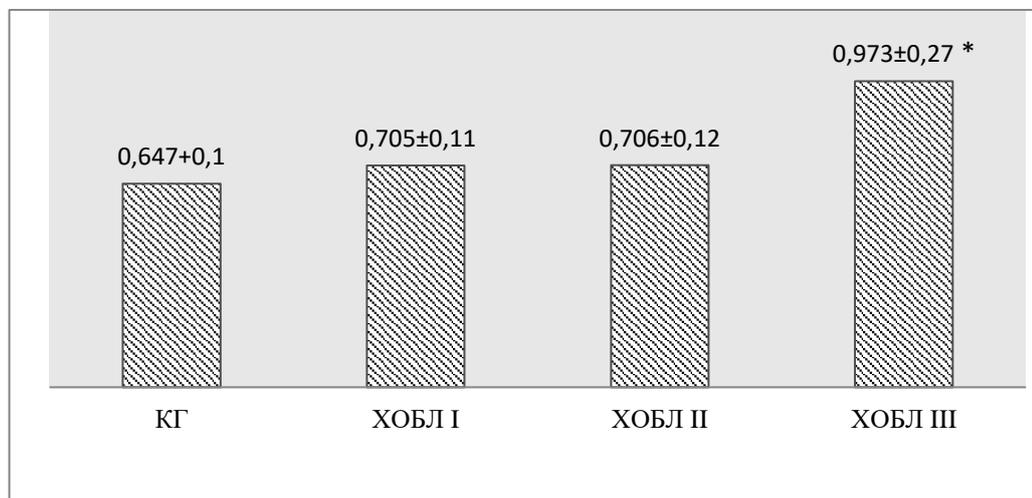


Рисунок 3.15 – Пульсационный индекс на уровне сегментарных разветвлений почечных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких (GOLD I–III)

Примечание: * - $p < 0.05$ – значимость различий между группой контроля и стадией ХОБЛ; КГ – контрольная группа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

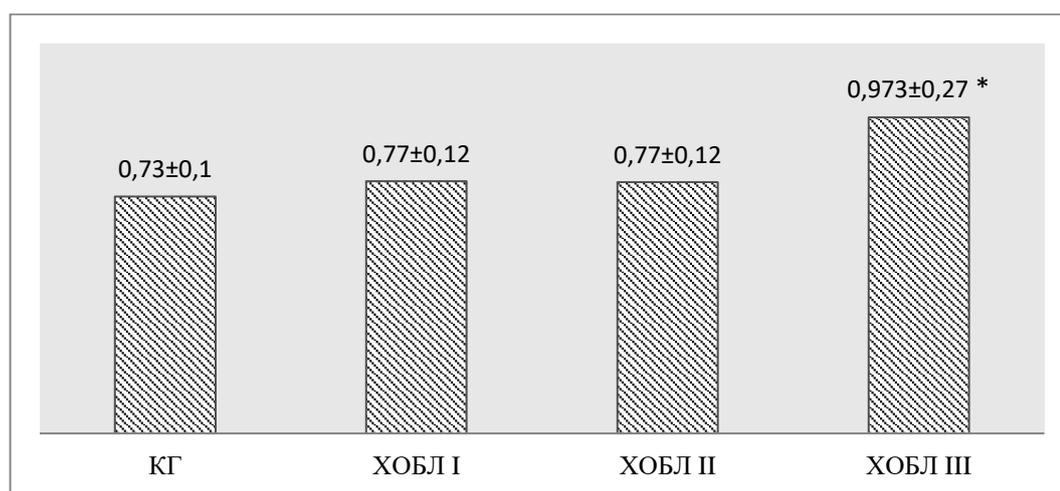


Рисунок 3.16 – Пульсационный индекс на уровне междольковых артерий почек у больных хронической обструктивной болезнью легких (GOLD I–III)

Примечание: * - $p < 0.05$ – значимость различий между группой контроля и стадией ХОБЛ; КГ – контрольная группа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

В группах с ХОБЛ III стадий показатели пульсационного индекса на уровне устьев, воротных, сегментарных, а также междолевых разветвлений почечных артерий были значимо выше при сравнении с ХОБЛ I и ХОБЛ II стадии, что свидетельствует, с одной стороны, о роли гипоксемии в снижении почечного кровотока, с другой – об активации механизмов, регулирующих тонус внутрпочечного кровотока.

Таким образом, по результатам полученных данных с использованием ультразвукового и доплерографического обследований можно утверждать, что тяжесть ХОБЛ не влияет на размеры и толщину паренхимы почек.

Пульсационный индекс на уровне устьев, а также воротных, сегментарных и междолевых разветвлений почечных артерий значимо различался у больных ХОБЛ по сравнению с группой контроля, причем самые высокие показатели пульсационного индекса выявлялись на уровне всех разветвлений *aa. renalis* и определялись при тяжелом течении ХОБЛ.

3.3.2. Взаимосвязь индекса сопротивления почечных артерий с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами хронической обструктивной болезни легких

С целью выяснения наличия взаимосвязи между показателями внутрпочечного кровотока с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами ХОБЛ был проведен линейный корреляционный анализ с расчетом критерия Пирсона (таблица 3.14). По результатам исследования было выявлено, что тяжесть течения ХОБЛ взаимосвязана с повышением пульсационного индекса почечных артерий на всех уровнях его разветвлений, при этом наиболее выраженная отрицательная взаимосвязь была обнаружена на уровне междолевых разветвлений почечных артерий ($r = -0,515$). Показатели пульсационного индекса имели обратную корреляцию со степенью сатурации крови и прямую – с качеством жизни пациентов и степенью одышки по шкале mMRC. Показатель пульсационного индекса на

уровне сегментарного и междолевого разветвлений почечных артерий положительно коррелировал с длительностью болезни ХОБЛ (PI СА $r = 0,489$). Уровень ЭТ-1 крови был напрямую взаимосвязан с пульсационным индексом на всех уровнях разветвлений почечных артерий, причем наиболее сильная корреляция была обнаружена на уровне междолевых разветвлений почечных артерий ($r = 0,565$).

Таблица 3.14 – Взаимосвязь доплерографических показателей почечных артерий с основными клинико-лабораторными параметрами у больных ХОБЛ

Параметры	PI Устья	PI ВА	PI СА	PI МА
ОФВ1, %	$r = -0,239^*$	$r = -0,308^*$	$r = -0,382^*$	$r = -0,515^*$
Возраст, лет	$r = 0,055$	$r = -0,016$	$r = 0,043$	$r = 0,110$
Сатурация крови, %	$r = -0,290^*$	$r = -0,324^*$	$r = -0,384^*$	$r = -0,359^*$
САТ	$r = 0,307^*$	$r = 0,391^*$	$r = 0,408^*$	$r = 0,419^*$
Шкала mMRC	$r = 0,281^*$	$r = 0,347^*$	$r = 0,371^*$	$r = 0,406^*$
ТШХ	$r = -0,232^*$	$r = -0,288^*$	$r = -0,316^*$	$r = -0,345^*$
Частота обострений ХОБЛ, раз/год	$r = 0,037$	$r = 0,098$	$r = 0,129$	$r = 0,184^*$
Длит. ХОБЛ/год	$r = 0,160$	$r = 0,142$	$r = 0,235^*$	$r = 0,489^*$
ИМТ, кг/м ²	$r = 0,035$	$r = 0,043$	$r = 0,159$	$r = 0,158$
Креатинин, мкмоль/л	$r = 0,271^*$	$r = 0,292^*$	$r = 0,291^*$	$r = 0,276^*$
СКФ мл/мин/1,73 м ²	$r = -0,150$	$r = -0,064$	$r = -0,139$	$r = -0,173$
Альбуминурия, мг/л	$r = 0,08$	$r = 0,125$	$r = 0,166$	$r = 0,264^*$
АКС, мг/ммоль	$r = 0,086$	$r = 0,086$	$r = 0,123$	$r = 0,224^*$
Эндотелин-1, пг/мл	$r = 0,244^*$	$r = 0,272^*$	$r = 0,564^*$	$r = 0,565^*$
СРБ, мг/л	$r = 0,014$	$r = 0,155$	$r = 0,219^*$	$r = 0,192$
ПЗРПЖ, см	$r = 0,270$	$r = 0,316^*$	$r = 0,288^*$	$r = 0,368^*$
ПСРПЖ, см	$r = 0,153$	$r = 0,102$	$r = 0,151$	$r = 0,084$
ТАРСЕ, см	$r = -0,117$	$r = -0,163$	$r = -0,104$	$r = -0,191$
СистЛАД, мм рт. ст.	$r = 0,281^*$	$r = 0,311^*$	$r = 0,339^*$	$r = 0,367^*$

Примечание: * – $p < 0,05$; PI – пульсационный индекс; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; MRC – шкала mMRC – Medical Research Council; САТ – COPD Assessment Test; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс масса тела; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АКС – альбумин-креатининовое соотношение; ПЗРПЖ – передне-задний размер правого желудочка; ПСПС – передняя стенка правого желудочка; ТАРСЕ – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; СистЛАД – систолическое легочное артериальное давление.

Повышение тонуса ренальных артерий, можно объяснить тем, что микроциркуляторная почечная сосудистая сеть очень чувствительна к вазоконстрикторным эффектам ЭТ-1 по сравнению с другими сосудистыми бассейнами [116, с. 5689]. Между величинами АКС и пульсационного индекса была получена слабая прямая связь только на уровне междолевой почечной артерий ($r = 0,224$). При этом, уровень креатинина крови была взаимосвязана с величиной пульсационного индекса практически на уровне всех внутрпочечных артериальных разветвлений ($p < 0.05$).

Однако, в результате нашей работы не была обнаружена зависимость между пульсационным индексом внутрпочечных сосудов и уровнем СКФ, хотя в исследовании Nezami N. et al. было продемонстрировано, что пульсационный индекс имел положительную связь со степенью сосудистого поражения почек [167, с. 97], а также была выявлена сильная отрицательная корреляция между уровнем СКФ и индексом резистентности [81, с. 419, 168, с. 83]. Geraci G. et al. установили, что индекс резистентности (RI) является важным предиктором сердечно-сосудистых и почечных исходов независимо от СКФ и уровня белка в моче [81, с. 419, 206, с. 2062]. В нашем исследовании наивысшие значения пульсационного индекса и наиболее низкие значения СКФ были выявлены у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, что отражает наличие генерализованной эндотелиальной дисфункции и гиперактивации РААС у данной категории больных. Уровень АУ показал прямую связь с пульсационным индексом междолевых разветвлений почечных артерий, где более высокие значения данного параметра ренального кровотока были обнаружены у пациентов с альбуминурией более 30 мг/ммоль.

Величина пульсационного индекса на уровне междолевых разветвлений почечных артерий имело наиболее сильную прямую связь с тяжестью течения ХОБЛ, длительностью анамнеза ХОБЛ, ухудшением качества жизни пациента, степенью одышки по шкале mMRC, а также уровнем концентрации ЭТ-1.

Таким образом повышение пульсационного индекса на уровне сегментарных и междолевых разветвлений почечных артерий ассоциировалось с величиной ОФВ₁, длительностью анамнеза болезни ХОБЛ, ухудшением результатов функциональных тестов (САТ, шкала mMRC) и повышением концентрации сывороточного эндотелина-1.

3.4. Сравнительный ассоциативный анализ маркеров дисфункции почек с клиничко-лабораторными параметрами больных с хронической обструктивной болезнью легких

3.4.1. Показатели биомаркеров дисфункции почек и системного воспаления в зависимости от уровня сатурации крови у больных с хронической обструктивной болезнью легких

Системное воспаление с повышением уровней СРБ, фибриногена и концентрации лейкоцитов крови, а также провоспалительных цитокинов играют ключевую роль в развитии внелегочных проявлений у больных ХОБЛ, однако с утяжелением течения заболевания значительный вклад в системное проявление вносит и гипоксемия, которая в свою очередь усиливает воспалительный процесс создавая порочный круг.

По результатам полученных нами данных корреляционные связи между уровнем сатурации крови с величинами СКФ, АКС в моче и сывороточного ЭТ-1 отражают независимый вклад системной гипоксемии на развитие и прогрессирование эндотелиальной и почечной дисфункции. Исходя из вышеописанного, можно сделать вывод о наличии закономерной связи между степенью гипоксемии и показателями системного воспаления, повышением АКС в моче и ЭТ-1 в крови, а также снижением СКФ у больных ХОБЛ.

Учитывая, что когорта наших исследуемых пациентов была представлена лицам с различной степенью тяжести больных ХОБЛ, нами был проведен сравнительный анализ стандартных и альтернативных маркеров дисфункции почек и воспаления в зависимости от уровня сатурации крови, который представлен в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Сравнительный анализ маркеров дисфункции почек и воспаления в зависимости от уровней сатурация крови

Примечание: СКФ - скорость клубочковой фильтрации; АКС - альбумин-креатининовое соотношение; СРБ - С-реактивный белок.

Параметры	Сатурация > 95%	Сатурация 90-94%	Сатурация < 90%	p<0,05
	1	2	3	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,3±1,56	9,2±3,6	7,77±2,26	1 =2, 1 =3
Эндотелин-1, пг/мл	1,35±0,27	2,48±0,53	2,529±0,44	1 =2, 1 =3
АКС, мг/ммоль	19,3± 9,29	26,98±10,23	27,18±8,5	1 =2, 1 =3
СКФ, мл/мин/1.73м2	93,6± 16,29	80,05±16,04	83,34±17,2	1 =2, 1 =3
СРБ, мг/л	2,32±1,6	3,4±1,36	7,19±2,65	1 =2, 2=3,
Фибриноген, мг/л	2494,2±492	2671,7±723	3271,7±421	1 =2, 2=3,

В группе больных ХОБЛ с сатурацией менее 90% и 90-94% были пациенты с тяжелым течением заболевания с ОФВ1 (40,8±7,1% и 40,68±8,55% соответственно). Показатели бронхообструкции в этих подгруппах значительно отличались ($p < 0.05$) по сравнению данными больных с уровнем сатурации более 95% ОФВ1 (68,11±12,27%).

По результатам сравнительного анализа нами было обнаружены значимые изменения всех маркеров дисфункции почек между подгруппами больных ХОБЛ с различной степенью тяжести заболевания ($p < 0,05$). Однако у больных с уровнем сатурации 90-94% и менее 90% значимых изменений маркеров дисфункции почек обнаружено не было ($p > 0,05$).

Со стороны маркеров системного воспаления было выявлено, что показатели СРБ, лейкоцитоз и концентрация фибриногена в крови значительно отличались у обследуемых лиц с сатурацией более 95% и менее 90%. Между больными ХОБЛ с уровнем сатурации 90-94% и менее 90% значимые различия были обнаружены только по концентрациям СРБ и фибриногена крови ($p < 0,05$).

У обследуемых больных ХОБЛ с уровнем сатурации менее 90% показатели маркеров системного воспаления (СРБ, фибриноген), оказались значимо выше, чем в первой и во второй подгруппах пациентов ($p < 0.05$). По результатам полученных данных можно предположить, что такая взаимосвязь системной гипоксемии с нарушениями иммунологической защиты при ХОБЛ отражает значимую роль вклада гипоксического компонента на развитие воспалительной реакции с формированием эндотелиальной и почечной дисфункции.

Таким образом, по мере утяжеления бронхообструктивного синдрома и нарастания системной гипоксемии усиливается воспалительный процесс, что сопровождается значимым повышением АКС в моче, ЭТ-1 крови и снижением СКФ.

3.4.2. Анализ маркеров ренальной дисфункции в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации у больных хронической обструктивной болезнью легких

Развитие эндотелиальной дисфункции при поражении почек является общеизвестным, закономерным и до сих пор малоизученным фактом. В настоящее время частота невоспалительной или вторичной ХБП, в том числе и при заболеваниях с системными проявлениями, значимо доминирует среди всех причин почечных заболеваний. По результатам нашего исследования, более 95,07 % обследуемых лиц с ХОБЛ имели сохранные значения СКФ, среди них только 37,7% пациентов имели стадию ХБП С2, что, также считается нормой для лиц старше 60 лет. С этой позиции, учитывая системный вклад ХОБЛ, особый интерес представляет анализ зависимости СКФ и концентрации альтернативных маркеров дисфункции почек, которые представлены на рисунке 3.17.

В результате проведенного нами анализа было обнаружено, что у пациентов с уровнем гломерулярной фильтрации стадии С1 в 28,2% случаев регистрировалось повышения АКС более 30 мг/ммоль, при уровне СКФ С2 показатель повышенного АКС составил 58,6%, что значимо отличался от данных

в группе лиц с СКФ С1 ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ с СКФ С3 частота повышение АКС составила 25%.

Аналогичная тенденция была получена со стороны концентрации ЭТ-1 в крови. Уровень сывороточного ЭТ-1 значительно отличался между стадиями С2 и С1 ($2,10 \pm 0,65$ против $1,493 \pm 0,5$ пг/мл; $p < 0,05$), а у пациентов с уровнем СКФ менее 60 мл/мин. $1,73\text{м}^2$ показатель ЭТ-1 составил $2,7 \pm 0,49$ пг/мл, что свидетельствует о наличии нарушения функции эндотелия сосудов, в том числе и почечных артерий. Как видно из рисунка 3.17, повышение концентрации ЭТ-1 ассоциировалось со значимым повышением частоты патологического АКС в ответ на незначительное снижение гломерулярной фильтрации. Полученные нами результаты свидетельствуют о системном проявлении ХОБЛ.

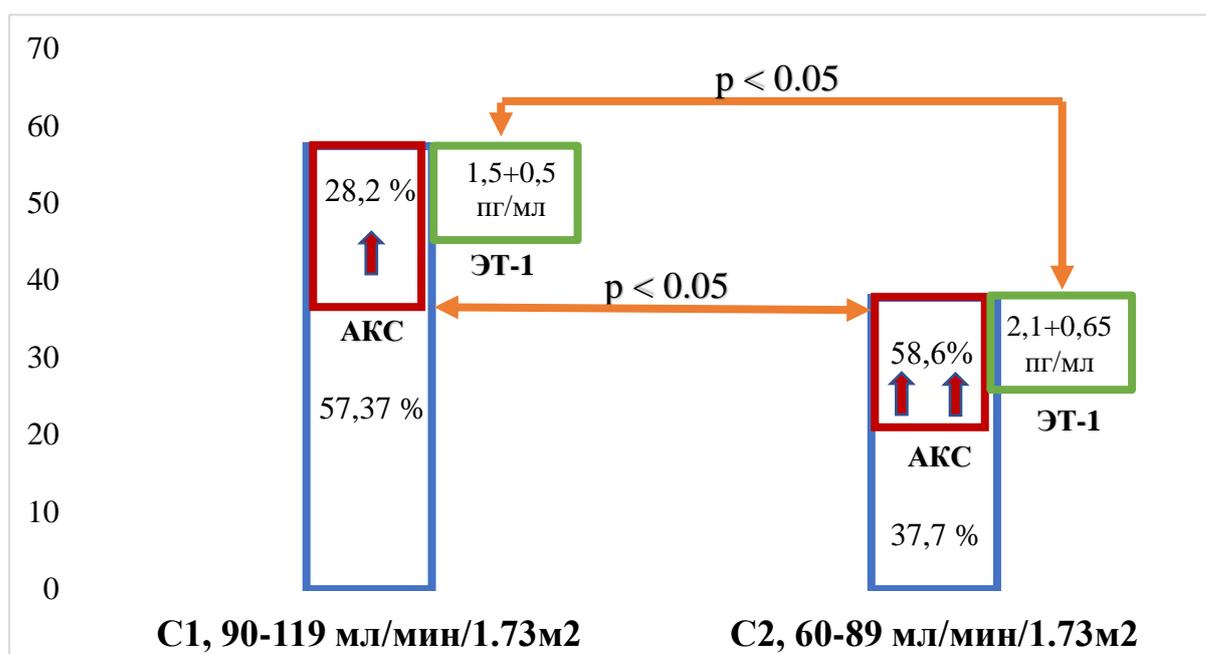


Рисунок 3.17 - Градация скорости клубочковой фильтрации, частоты повышенного альбумин-креатининового соотношения более 30 мг/ммоль и концентрации эндотелина-1 у больных ХОБЛ

Примечание. С1 – высокая или оптимальная СКФ; С2 – незначительно снижена СКФ; АКС – альбумин-креатининовое соотношение; ЭТ-1 – эндотелин-1.

Таким образом, среди обследуемых нами больных ХОБЛ, даже незначительное снижение гломерулярной фильтрации сопровождалось значимым ростом показателя АКС в моче и уровня концентрации ЭТ-1 крови.

У больных ХОБЛ III стадии, манифестация болезни может проявляться в любое время года, в то время как при легком и умеренном течении ХОБЛ клинические проявления и обострения отмечаются преимущественно в осенне-зимний период, что связано с ухудшением не только метеорологических, но и экологических факторов.

Учитывая сезонный характер обострений ХОБЛ, а также сезонность негативной экологической обстановки, пациенты были нами разделены на 2 подгруппы в зависимости от времени года обращений и обострений (таблица 3.16). В результате, у 78 (63,9 %) пациентов манифестация ХОБЛ проявлялись в осенне-зимний период (с ноября по март), и они были по сезонности обострений были определены в 1-ю группу. 2-ю группу составили 44 пациентов (36,06 %) с обострениями и обращениями за медицинской помощью в весенне-летний период (с апреля по октябрь). В I группе были пациенты с легким и умеренным течением ХОБЛ (76 %), а во II группе - больных с тяжелым течением заболевания (75,9 %).

Таблица 3.16 – Анализ маркеров хронической болезни почек в зависимости от сезонности обращений больных ХОБЛ (n = 122)

Параметры	I группа, n = 78	II группе, n = 44	p
	ноябрь - март	апрель - октябрь	
Эндотелин-1, пг/мл	1,767± 0,68	1,65± 0,586	н/з
АКС, мг/ммоль	21,9± 9,96	22,9± 10,03	н/з
СКФ, мл/мин/1,73м ²	88,46± 17,61	89,9± 17,06	н/з
СРБ, мг/л	3,28± 1,82	3,36± 1,19	н/з

Примечание: n – число больных; АКС – альбумин-креатининовое соотношение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок.

При сравнительном анализе значимых различий со стороны маркеров дисфункции почек и СРБ в зависимости от сезонности обращений в обеих подгруппах не было выявлено ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии зависимости дисфункции почек при с сезонностью основного заболевания.

3.5. Сравнительный анализ маркеров дисфункции почек при хронической обструктивной болезни легких с учетом половой принадлежности и возрастных особенностей

3.5.1. Половые различия частоты и структуры альбуминурии и расчетной скорости клубочковой фильтрации.

Следующим этапом нашей работы стало сравнение выраженности биомаркеров дисфункции почек в зависимости от возрастных и половых различий у больных ХОБЛ. В исследование были включены 66 мужчин и 56 женщин, значимо не отличающиеся по возрасту. Среди мужчин средний возраст составил $58,5 \pm 11,5$, среди женщин – $57,8 \pm 9,85$ лет, значимых различий по возрасту с учетом половой принадлежности не определялось ($p > 0,05$). Средний уровень креатинина у мужчин составил $80,90 \pm 15,2$ мкмоль/л, наиболее низкое значение – составило $55,3$ мкмоль/л, а наивысшее – 150 мкмоль/л у больного с тяжелым течением ХОБЛ. Среди лиц женского пола средний показатель сывороточного креатинина составил $67,31 \pm 12,26$ мкмоль/л, наиболее низкое значение – $40,8$ мкмоль/л у больного с легким течением ХОБЛ и максимальное – 97 мкмоль/л, преимущественно при тяжелой степени тяжести бронхобструктивной патологии.

Для оценки гломерулярной функции почек в зависимости от тяжести обструктивного заболевания нами были рассчитаны средние показатели креатинина и СКФ, разделенные по степени тяжести ХОБЛ и гендерным различиям (таблица 3.17).

При сравнительном анализе показателя СКФ среди мужчин и женщин у больных ХОБЛ, уровень гломерулярной фильтрации значимо различалось у больных ХОБЛ I стадии с группой контроля только среди женщин ($p < 0,05$). При этом у больных ХОБЛ II и III стадии как среди женщин, так и мужчин были выявлены значимые низкие значения СКФ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Достоверность различий уровня креатинина сыворотки крови с группой контроля была найдена только у женщин с ХОБЛ II и III группы, а у мужчин только в III группе ($p < 0,05$). Гендерные различия уровня креатинина крови значимо отличались в I и III группах ($p < 0,05$), при этом средние показатели были выше у мужчин, а по уровню СКФ половых различий обнаружено не было. У больных с умеренным течением ХОБЛ показатель СКФ был достоверно ниже у женщин ($94,55 \pm 24,10$ против $84,58 \pm 10,86$; $p < 0,05$), а в III группе по показателям СКФ значимых половых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 3.17 – Содержание креатинина крови в зависимости от степени тяжести хронической обструктивной болезни легких и гендерной принадлежности

Показатели	GOLD						Контроль, n = 17
	ХОБЛ I, n = 38		ХОБЛ II, n = 30		ХОБЛ III, n = 54		
Пол	муж. n = 15	жен. n = 22	муж. n = 18	жен. n = 12	муж. n = 33	жен. n = 21	
Креатинин, мкмоль/л	73,1± 8,4	59,4± 7,2	70,1±7, 1	74,3± 9,2	88,02 ±16,9	74,3±14, 1	66,2±12, 6
СКФ $\frac{\text{мл/мин}}{1,73\text{м}^2}$	102,8 ±8,7	98,5± 10,3*	98,5±8, 7*	84,6± 10,8*	80,2± 16,2*	81,2±15, 16*	111,4±12 ,7
Креатинин > 110 мкмоль/л (абс/%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Креатинин < 60 мкмоль/л (абс/%)	2 (13,3 %)	13 (59%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (23,8%)	7 (41,2 %)

Примечание: n – число больных; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

В анализируемых группах превышение уровня креатинина более 110 мкмоль/л было выявлено только у 2-х мужчин с тяжелым течением ХОБЛ, при этом снижение менее 60 мкмоль/л достоверно чаще регистрировалось у

женщин в I группе больных ХОБЛ (абс. число 13 против 2).

При анализе частоты стадии ХБП у обследуемых больных, нами были рассчитаны абсолютные и процентные их вариации у мужчин и женщин (см. таблицу 3.18).

Анализ данных клубочковой фильтрации показал преобладание лиц со СКФ от 90 до 119 мл/мин/1,73 м² - в 55,73 % случаев (абс. число 68), причем значимо чаще они были представлены больными мужского пола (p < 0,05).

Таблица 3.18 – Частота снижения скорости клубочковой фильтрации в зависимости от пола (n = 122)

СКФ $\frac{\text{мл/мин}}{1,73\text{м}^2}$	Больные ХОБЛ (n = 122)		p
	мужчина, n = 66	женщина, = 56	
> 120 (n = 1) абс/%	0/0 %	1/1,78 %	-
119–90 (n = 68) абс/%	36/54 %	32/57,14 %	<0,05
89–60 (n = 48) абс/%	26/39,4 %	22/39,3 %	н/з
59–45 (n = 4) абс/%	3 /4,54 %	1/1,78 %	-
44–30 (n = 1) абс/%	1/1,51 %	0/0 %	-

Примечание: n – число больных; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Лица со СКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м² по распространенности находились на втором месте - 39,34 % (абс. число 48 случаев), при этом значимых различий по данному параметру не было найдено между женщинами и мужчинами (p > 0,05).

Частота выявляемости больных ХОБЛ со СКФ от 45 до 59 мл/мин/1,73 м² составила 3,27 % (абс. число 4), причем в основном за счет лиц мужского пола (3 против 1 случая).

На последнем месте с равной частотой встречаемости СКФ 30–44 и > 120 мл/мин/1,73 м² выявлены по 1 случаю, при этом ХБП 3б было зарегистрировано у мужчины, а со СКФ более 120 мл/мин/1,73 м² у женщины.

При анализе уровней АУ и АКС у больных с легким течением ХОБЛ и группой контроля (таблица 3.19) значимые различия были выявлены по содержанию АУ среди женщин ($p < 0,05$), а по показателям АУ и АКС – у мужчин ($p < 0,05$). В группе больных с умеренным и тяжелым течением ХОБЛ показатели АУ и АКС значимо различались от группы контроля как среди мужчин, так и среди женщин ($p < 0,05$). При внутригрупповом сравнительном анализе больных ХОБЛ первой и второй степеней тяжести уровень АУ был значимо выше у женщин, чем у мужчин ($33,04 \pm 11,05$ против $24,6 \pm 9,15$; $p < 0,05$), ($50 \pm 23,3$ против $35 \pm 12,94$), а у больных ХОБЛ третьей степени тяжести гендерных различий по средним показателям АУ и АКС не было выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 3.19 – Показатели альбуминурии и АКС в зависимости от степени тяжести ХОБЛ и половой принадлежности

Показатели	GOLD						Контроль n = 17
	ХОБЛ I ст. (n = 38)		ХОБЛ II ст. (n = 30)		ХОБЛ III ст. (n = 39)		
Пол	м	ж	м	ж	м	ж	
АУ, мг/л	24,6±9, 1*	33±11 *	35±12 ,9*	50±23 ,3*	44,5± 12,5*	47,6±1 8,1*	12,05±5,01
АКС, мг/ммоль	16,1±6, 9*	18,7± 8,8	17,4± 8,7*	24,3± 10,6*	24,9± 7,5*	29,9±1 1,2*	12,9±5,7

Примечание: n – число больных; * - $p < 0.05$ – значимость различий при сравнении с группой контроля; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АУ – альбуминурия; АКС – альбумин-креатининовое соотношение.

Для количественной оценки отклонений АУ и АКС от референсных значений, мы провели частотный анализ этих показателей среди женщин и мужчин (рисунок 3.18).

В результате исследования нами было выявлено, что частота превышения показателя АКС у женщин была значимо выше, чем у мужчин (18 % против 13,1 %; $p < 0,05$), однако более высокая степень АУ регистрировалась у мужчин (27 и 22 %; $p < 0,05$).

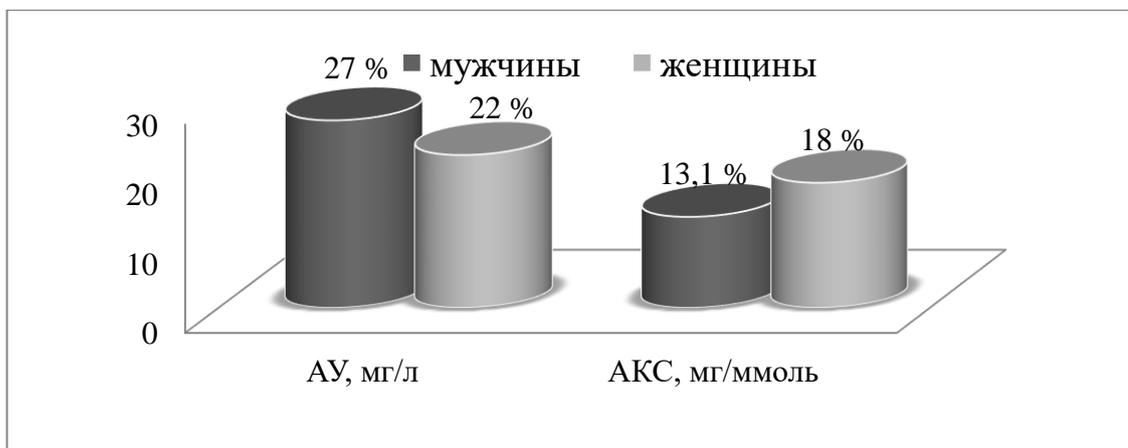


Рисунок 3.18 – Частота (%) встречаемости маркеров ХБП у больных ХОБЛ I–III степени тяжести в зависимости от половой принадлежности

Примечание: АУ – альбуминурия; АКС – альбумин-креатининовое соотношение.

При ХБП показатель СКФ является индикатором структурно-функциональной целостности паренхимы почек. Полученные нами данные обратной корреляционной связи СКФ и АУ у больных ХОБЛ позволяют рассматривать эти маркеры ХБП как взаимосвязанные и прогрессирующие факторы приводящие к терминальной стадии ХБП, чем при наличии изолированного снижения СКФ, что соответствует данным и других исследователей [126, с. 1028, 154, с. 528;].

При сравнительной оценке концентрации сывороточного ЭТ-1 и индексов сосудистых сопротивлений с учётом половой принадлежности было обнаружено, что значимые различия со стороны ЭТ-1 отсутствовали ($1,77 \pm 0,671$ и $1,66 \pm 0,6$; $p > 0.05$). При этом, показатели пульсационного индекса практически на всех уровнях внутривисцеральных разветвлений значимо были выше среди мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0.05$), (табл.3.20).

Таблица 3.20 – Сравнительный анализ содержания сывороточного эндотелина 1 и пульсационного индекса почечных артерий среди мужчин и женщин

Параметры	Мужчина	Женщина	p
Эндотелин-1, пг/мл	1,77±0,671	1,66±0,61	н/з
PI на уровне устья ПА	0,93±0,27	0,75±0,17	<0,05
PI на уровне воротной ПА	0,91±0,27	0,72±0,14	<0,05
PI на уровне СА ПА	0,88±0,24	0,72±0,17	<0,05
PI на уровне междолевой ПА	0,91±0,24	0,79±0,14	<0,05

Примечание: PI – пульсационный индекс; СА – сегментарная артерия.

Таким образом, мы можем сделать вывод, что у больных ХОБЛ с тяжелым течением самые низкие значения СКФ были выявлены у мужчин ($80,2 \pm 16,2$ и $81,2 \pm 15,16$ мл/мин/1,73 м²; $p > 0,05$), хотя различия показателя снижения клубочковой фильтрации с учетом половой принадлежности были незначимые. В то же время, повышенная АУ (более 30 мг/л) чаще обнаруживалась у мужчин, чем у женщин (27 и 22 %; $p < 0,05$), однако частота патологического АКС (более 30 мг/л) у женщин было значимо выше, чем у мужчин (18 % против 13,1 %; $p < 0,05$).

3.5.2. Взаимосвязь гломерулярной фильтрации и альбуминурии с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами при хронической обструктивной болезни легких с учетом половой принадлежности

В целях оценки факторов, взаимосвязанных со снижением азотовыделительной функции почек, был проведен корреляционный анализ с клинико-anamнестическими, лабораторными и инструментальными параметрами больных ХОБЛ (табл. 3.21) с учетом половой принадлежности.

Среди мужского пола оценка взаимосвязи показателя АКС со степенью одышки по шкале mMRC ($r = 0,444$), САТ ($p = 0,412$), ТШХ ($r = 0,683$) и величиной индекса ОФВ1 ($r = -0,387$) выявила значимую корреляцию. Содержание АКС у женщин коррелировало с величиной ОФВ1 ($r = -0,491$), уровнем СКФ ($r = -0,315$), ТШХ ($r = 0,462$), шкалой САТ ($p = 0,423$) и степенью сатурации крови ($r = -0,437$).

У мужчин уровень СКФ коррелировал с длительностью болезни ХОБЛ ($r = -0,704$), уровнем ОФВ1 ($r = 0,598$) (рисунок 3.19), АУ ($r = -0,580$), концентрацией ЭТ-1 ($r = -0,623$), ЧОГ ($r = -0,462$, показателем АКС ($r = -0,435$), качеством жизни по опроснику САТ ($r = 0,576$), степенью одышки по шкале mMRC ($r = -0,541$), уровнем сатурации крови ($r = 0,576$), ЛГ ($r = -0,536$), размером ПЗРПЖ ($r = -0,494$).

Таблица 3.21 – Факторы, ассоциированные со снижением СКФ у больных хронической обструктивной болезнью легких (GOLD –III) в зависимости от половой принадлежности

Показатели	Муж. (n = 66)		Жен. (n = 56)	
	СКФ, мл/мин/1,73 м ²			
	r	p	r	p
ОФВ1, %	0,598	< 0,05	0,520	< 0,05
Сатурация кислорода, (%)	0,576	< 0,05	0,274	< 0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	0,289	> 0,05	0,457	> 0,05
Риск обострений	-0,462	< 0,05	-0,347	< 0,05
Длительность течение ХОБЛ, год	-0,704	< 0,05	-0,491	< 0,05
Альбуминурия, мг/л	-0,580	< 0,05	-0,072	> 0,05
АКС, мг/ммоль	-0,435	< 0,05	-0,254	> 0,05
Эндотелин-1, пг/мл	-0,623	< 0,05	-0,307	> 0,05
Шкала Medical Research Council	-0,541	< 0,05	-0,511	< 0,05
COPD Assessment Test	-0,584	< 0,05	-0,426	< 0,05
Тест 6-минут ходьбы	0,683	< 0,05	0,462	< 0,05
ПЗРПЖ, см	-0,494	< 0,05	-0,311	< 0,05
ПСПЖ, см	-0,238	н/з	-0,258	н/з
TAPSE, см	0,442	< 0,05	0,043	н/з
Систолическое ЛАД, мм рт.ст.	-0,536	<0,05	-0,354	<0,05

Примечание: ОФВ1 – объём форсированного выдоха за 1 секунду; АКС – альбумин-креатининовое соотношение; ПЗРПЖ – передне-задний размер правого желудочка; ПСПЖ – передняя стенка правого желудочка; TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion.

У представителей женского пола была обнаружена взаимосвязь показателя СКФ с уровнем ОФВ1 ($r = 0,520$) (рисунок 3.20), длительностью болезни ХОБЛ ($r = -0,491$), шкалой mMRC ($r = -0,511$), показателем САТ теста ($r = -0,426$)

При оценке корреляционного взаимосвязи между содержанием белка в моче и клинико-функциональными параметрами больных ХОБЛ было обнаружено,

что у мужчин выраженность АУ взаимосвязана с величиной ОФВ1 ($r = -0,596$), сатурацией крови ($r = -0,485$), уровнем СКФ ($r = -0,453$), длительностью болезни ХОБЛ ($r = 0,579$), возрастом ($r = 0,470$), показателями опросника САТ ($r = 0,585$) и степенью выраженности одышки по mMRC ($r = 0,551$), систолическим ЛАД ($r = 0,466$) и размерами правого желудочка ($r = 0,456$).

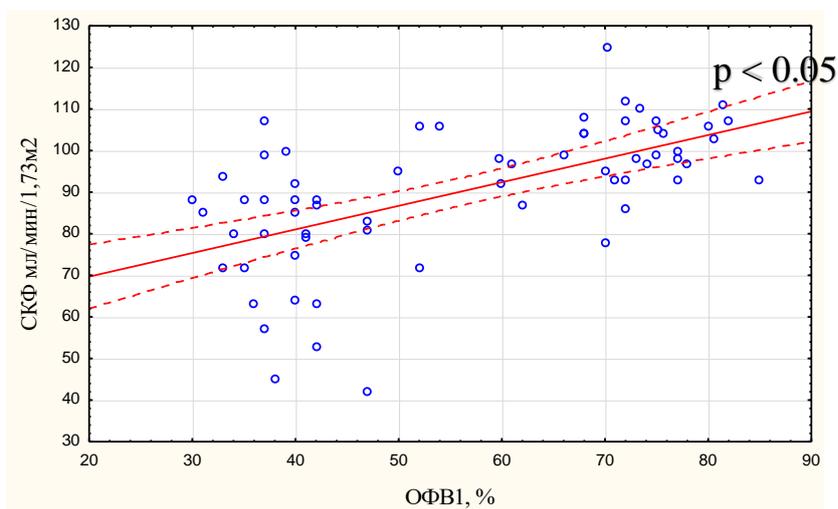


Рисунок 3.19 – Корреляционный анализ индекса ОФВ1 и уровень СКФ у мужчин.

Примечание: ОФВ1 – объём форсированного выдоха за 1 секунду; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

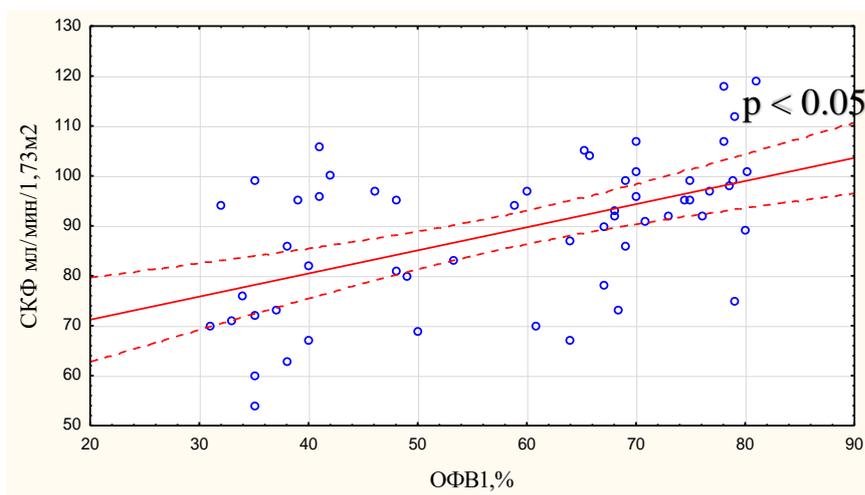


Рисунок 3.20 – Корреляционный анализ индекса ОФВ1 и уровень СКФ у женщин.

Примечание: ОФВ1 – объём форсированного выдоха за 1 секунду; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Показатель суточной АУ у женщин значимо коррелировал с индексом ОФВ1 ($r = -0,332$), сатурацией крови ($r = -0,326$), длительностью болезни ХОБЛ ($r = 0,331$), показателями опросника САТ ($r = 0,381$), а также степенью выраженности одышки по шкале mMRC ($r = 0,337$).

Таким образом, результаты проведенного нами анализа показали, что выраженность снижения СКФ и повышения содержания альбумина в моче как у мужчин, так и у женщин взаимосвязана с тяжестью и длительностью течения ХОБЛ, ухудшением качества жизни по опроснику САТ и нарастанием степени одышки по шкале mMRC.

3.5.3. Сравнительный анализ возрастных аспектов дисфункции почек при хронической обструктивной болезни легких

С увеличением возраста организм претерпевает инволютивные изменения во всех органах и тканях, в том числе и со стороны мочеполовой системы, которая становится уязвимой к различным модифицируемым и немодифицируемым факторам риска развития дисфункции почек, особенно при наличии системных заболеваний, таких как ХОБЛ. С этой целью был проведен сравнительный анализ маркеров дисфункции почек в зависимости от возраста: изучались подгруппы до и после 60 лет. Кроме того, был проведен субанализ этих подгрупп с учетом половой принадлежности (табл. 3.22).

В результате сравнительного анализа возрастных аспектов дисфункции почек при ХОБЛ было выявлено, что у мужчин показатели сывороточного ЭТ-1 и креатинина были значимо выше у лиц старше 60 лет, чем у более молодых пациентов мужского пола ($p < 0,05$), а величина СКФ значимо ниже ($p < 0,05$). Следует отметить, что показатели АКС в моче с учетом возраста также имели значимые различия ($p < 0,05$), так у женщин показатель АКС в моче был значимо выше среди лиц старше 60 лет, а величина СКФ оказалась по сравнению с 1-ой возрастной подгруппой ниже ($p < 0,05$).

Таблица 3.22 – Возрастные особенности биомаркеров дисфункции почек среди мужчин и женщин у больных хронической обструктивной болезнью легких

Параметры	Мужчины, n=66		p	Женщины, n=56		p
	< 60 лет	> 60 лет		< 60 лет	> 60 лет	
Эндотелин-1, пг/мл	1,5±0,52	2,1±0,76	<0.05	1,53±0,5	1,93±0,7	>0.05
Креатинин, мкмоль/мл	77,4±10,6	86,5±19,6	<0.05	65,9±11,9	69,2±12,7	>0.05
СКФмл/мин /1,73м ²	97,6±10,7	78,4±17,4	<0.05	93,1±14,9	80,12±20	<0.05
АКС, мкмоль/мл	20,5±9,43	21,5±7,34	>0.05	21,1±10,8	28,1±10,5	<0.05

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АКС – альбумин-креатининовое соотношение.

Со стороны ЭТ-1 и креатинина крови явных различий нами в возрастных подгруппах у женщин не было обнаружено ($p > 0,05$).

Таким образом, по мере нарастания возраста больных ХОБЛ, у мужского пола определялось значимое увеличение ЭТ-1, креатинина и частоты выявления сниженной СКФ ($p < 0,05$), в то время как у лиц женского пола старше 60 лет было обнаружено только увеличение АКС в моче и снижение СКФ ($p < 0,05$).

Заключение по третьей главе

Актуальность проблемы дисфункции почек, как системного проявления ХОБЛ, в целом, обусловлены тем, что течение болезни длительное время протекает скрытно, а использование широко распространенных в клинической практике стандартных маркеров ХБП не всегда дает возможность своевременно выявить субклинические функциональные отклонения со стороны мочевыделительной системы.

Основной целью нашего исследования явилась оценка вклада клинико-функциональных факторов риска, ассоциированных с развитием дисфункции почек у больных ХОБЛ.

При проведении одномоментного исследования «случай-контроль» 122 пациентов с диагнозом ХОБЛ (GOLD I–III) средние значения показателей СКФ составили $89,76 \pm 15,62$ мл/мин/1,73 м², учитывая, что средний возраст наших больных ХОБЛ – $58,2 \pm 10,7$ лет, то данный показатель соответствовал возрастной норме.

Среди наших обследуемых пациентов с ХОБЛ доля лиц, с сохранной СКФ, составила практически 95,07 %, однако этот факт и определяет сложность ранней диагностики, поскольку рост креатинина происходит при потере более 50 % нефронов, что будет соответствовать С3 стадии ХБП. При сравнении больных ХОБЛ (GOLD I–III) мужского и женского пола, показатель СКФ значимо не отличался ($90,36 \pm 16,5$ против $87,53 \pm 18,29$; $p > 0,05$). При оценке факторов, ассоциированных со снижением азотовыделительной функции почек, было выявлено, что наибольшее влияние на уровень рСКФ оказывает длительность течения ХОБЛ ($r = -0,601$), величина ОФВ1 ($r = 0,570$) и выраженность одышки по шкале mMRC ($r = -0,505$).

По результатам клинико-anamнестического исследования состояния почек у 98,3% обследуемых не отмечались явные признаки мочевого синдрома, принятые в общепринятой клинической практике.

Повышенная экскреция альбумина с мочой является более чувствительным индикатором дисфункции почек и отражает наличие генерализованного сосудистого поражения. Наивысшие значения содержания АКС в моче были получены у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и составили $26,87 \pm 9,34$ ммоль/л. Частота клинически значимого отклонения от референсных значений АКС у больных ХОБЛ легкой степени тяжести составила 21,05 %, при умеренной степени тяжести – 25,8 %, а при тяжелом течении болезни – 35,2 %. Повышение величины АКС в моче ассоциировались со снижением ОФВ1 ($r = -0,479$), уменьшением сатурации кислорода крови ($r = -0,473$) и СКФ ($r = 0,351$), ухудшением качества жизни по шкале САТ ($r = 0,4909$), усилением одышки по шкале mMRC ($r = 0,477$),

повышением систолического ЛАД ($r = 0,373$) и нарастанием размеров ПЖ ($r = 0,364$).

Содержания ЭТ-1 в крови в группе больных ХОБЛ (GOLD I-III) были значимо выше по сравнению с группой контроля, составив $1,72 \pm 0,642$ против $0,566 \pm 0,288$ пг/мл; $p < 0,05$. При этом средний уровень показателя ЭТ-1 при всех степенях тяжести ХОБЛ (GOLD I-III) значимо отличался от группы контроля ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ в первой группе содержание ЭТ-1 крови составило 1,31 пг/мл (в 2,3 раза выше КГ), во второй группе – 1,32 пг/мл (в 2,3 раза выше КГ) и в третьей группе 2,6 пг/мл (в 4,64 раза выше КГ). В группе пациентов ХОБЛ с обострением более 1 раза в год показатель ЭТ-1 составил $2,08 \pm 0,70$, что значимо отличается от данных этого параметра у лиц с обострением менее 1 раза в год – $1,503 \pm 0,5$ пг/мл ($p < 0,05$), что также как и повышение АКС $44,72 \pm 16,2$ и $20,06 \pm 9,8$ мг/ммоль ($p < 0,05$) указывает на наличие вазомоторной дисфункции эндотелия при данном заболевании. По данным проведенного анализа ранговой корреляции Пирсона, повышение ЭТ-1 ассоциировалось со снижением ОФВ1 ($r = -0,677$), СКФ ($r = -0,427$), ухудшением сатурация крови ($r = -0,589$), повышением систолического ЛАД ($r = 0,538$) и увеличением размеров ПЖ ($r = 0,597$). Полученная закономерность свидетельствует о системных эффектах ХОБЛ на развитие и прогрессирование дисфункции почек. Особенно это заметно при сравнительном анализе маркеров ХБП у больных ХОБЛ с различным уровнем сатурации крови. Наивысшие значения АКС в моче и концентрации ЭТ-1 были выявлены у пациентов с сатурацией крови менее 90% и значимо отличались от данных, полученных у больных с сатурацией более 95% ($p < 0,05$).

При сравнении размеров почек между группами больных ХОБЛ с группой контроля значимой разницы не было обнаружено ($p > 0,05$).

В качестве индикатора, отражающего сосудистое сопротивление почечного артериального кровотока, нами была изучена уголнезависимая величина пульсационного индекса. Результаты исследования показали, что наличие

значимой корреляционной взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями ХОБЛ и величиной пульсационного индекса почечных сосудов. В частности, наиболее высокая степень взаимосвязи была обнаружена между величиной пульсационного индекса на уровне сегментарного и междолевого разветвлений почечной артерии с величиной ОФВ1 ($r = -0,382$ и $r = -0,515$), длительностью анамнеза болезни ХОБЛ ($r = 0,489$ и $r = 0,486$), степенью одышки по шкале mMRC ($r = 0,371$ и $r = 0,406$), качеством жизни пациента по данным САТ ($r = 0,419$ и $r = 0,408$) и содержанием сывороточного ЭТ-1 ($r = 0,565$ и $r = 0,564$). В результате анализа АКС в моче было установлено, что у 28,7 % исследуемых пациентов ХОБЛ (GOLD I-III) выявляются субклинические стадии ХБП, значимо увеличивающиеся с повышением риска обострений и тяжестью бронхообструктивных заболеваний. Полученные данные, по нашему мнению, связаны с поражением эндотелия сосудов и системным воспалением, а у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ – с выраженным гипоксемическим состоянием.

Полученные данные, по нашему мнению, связаны с поражением эндотелия сосудов и системным воспалением, а у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ – с выраженным гипоксемическим состоянием.

При тяжелом течении ХОБЛ самые низкие значения СКФ были выявлены как у мужчин ($80,2 \pm 16,2$ и $81,2 \pm 15,16$ мл/мин/1,73 м²; $p > 0,05$), так и у женщин, причем эти различия с учетом половой принадлежности были незначимыми. Повышенная АУ (более 30 мг/л) чаще обнаруживалась у мужчин, чем у женщин (27 и 22 %; $p < 0,05$), однако частота патологического АКС (более 30 мг/л) у женщин была значимо выше, чем у мужчин (18 % против 13,1 %; $p < 0,05$). При изучении половых различий взаимосвязи СКФ и АУ с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами у больных ХОБЛ было обнаружено, что выраженность снижения СКФ и повышения АКС в моче как у мужчин, так и у женщин взаимосвязаны с тяжестью и длительностью течения ХОБЛ, ухудшением качества жизни по опроснику

САТ и нарастанием степени одышки по шкале mMRC.

При проведении сравнительного анализа маркеров дисфункции почек в зависимости от возраста было выявлено, что у мужчин показатели сывороточного ЭТ-1 и креатинина были значимо выше у лиц старше 60 лет, чем у пациентов младше 60 лет ($p < 0,05$), а величина СКФ значимо ниже ($p < 0,05$), при этом концентрации АКС в моче в мужской популяции больных ХОБЛ с учетом возраста значимо не различались ($p > 0,05$). У женщин показатель АКС в моче был значимо выше среди лиц старше 60 лет, а величина СКФ оказалась значимо ниже ($p < 0,05$) по сравнению с более молодой подгруппой. Со стороны ЭТ-1 и креатинина крови явных различий в возрастных подгруппах у женщин нами не было обнаружено ($p > 0,05$).

Таким образом, в научной работе был проведен комплексный клиничко-функциональный анализ состояния почек у больных ХОБЛ с изучением величины СКФ и АКС, а также ЭТ-1, изменения которых значимо ассоциируются с ухудшением клиничко-anamнестических, лабораторных и инструментальных параметров ХОБЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с хронической обструктивной болезнью легких I-III стадии у 98,3% не были выявлены явные клинические симптомы дисфункции почек и мочевого синдрома. Показатели скорости клубочковой фильтрации стадии С1 и С2 были обнаружены у 95,07 % больных с хронической обструктивной болезнью легких.

2. При расчете альбумин-креатининового соотношения в моче у 28,68% исследуемых из 122 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких выявляется субклиническая стадия дисфункции почек. Повышение альбумин-креатининового соотношения и эндотелина-1 значимо ассоциировались с ухудшением клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных методов исследования хронической обструктивной болезни легких.

3. При оценке доплерографического исследования повышение пульсационного индекса на уровне сегментарных и междолевых разветвлений почечных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких значимо коррелирует с выраженностью бронхообструктивного синдрома ($r = -0,382$ и $r = -0,515$; $p < 0,05$) и уровнем эндотелина-1 ($r = 0,565$ и $r = 0,564$; $p < 0,05$).

4. Показатели гломерулярной фильтрации, альбумин-креатининового соотношения и содержания эндотелина-1 у больных хронической обструктивной болезнью легких значимо не отличались ($p > 0,05$), однако, повышение альбумин-креатининового соотношения в моче более 30 мг/ммоль значительно чаще определялось среди женщин по сравнению с мужчинами (41,07% и 24,24%, $p < 0,05$). По мере увеличения возраста у больных хронической обструктивной болезнью легких у мужчин старше 60 лет значимо увеличивается концентрация эндотелина-1 и креатинина со снижением СКФ ($p < 0,05$), а у женщин нарастает альбумин-креатининовое соотношение и снижение СКФ ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным хронической обструктивной болезнью легких с целью ранней диагностики субклинической дисфункции почек, рекомендуется исследовать альбумин-креатининовое соотношение в моче.

2. Рекомендуется внедрить определение уровня сывороточного эндотелина-1 для решения вопроса о необходимости подключения эндотелий - и нефропротективной терапии при хронической обструктивной болезни легких.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Авдеев, С.Н.** Патология обострений хронической обструктивной болезни легких [Текст] / [С.Н. Авдеев] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — Москва, 2019. — Том 16. №2. — С.75-82. doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82
2. **Авдеев, С.Н.** Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание [Текст] / [С. Н. Авдеев] // Пульмонология. Москва, — 2007. — Том 2. — С.104–116. doi.org/10.18093/0869-0189-2007-0-2-104-116
3. **Авдеев, С.Н.** Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения [Текст] / [С.Н. Авдеев] // Пульмонология. — Москва, 2013. — 3. — С. 5-19. doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-3-5-19
4. **Анциперов, В. Е.** Метод неинвазивного активного измерения артериального давления на основе согласованного с оценкой пульса управления датчиком [Текст] / В.Е. Анциперов, Г.К. Мансуров. Журнал радиоэлектроники. Москва, — 2015. — № 11. — С.11-12.
5. **Ахминеева, А. Х.** Клинико-диагностическое значение исследования маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца [Текст] / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Л.П. Воронина. Кубанский научный медицинский вестник. Краснодар, — 2014. — № 1. — С.143-146. doi.org/10.25207/1608-6228-2014-1-29-31
6. **Абдуганиева Э.А.** Влияние изменения образа жизни и характера питания на качество жизни пациентов с ХОБЛ. В сборнике: Особенности формирования здорового образа жизни: факторы и условия [Текст] / Э.А. Абдуганиева, С.М. Халмухаммедова, Р.К. Дадабаева. Материалы III Международной научно-практической конференции. Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления. — Сибирь. 2015. — С. 3-5.
7. Анализ генетических факторов, вовлеченных в развитие хронической обструктивной болезни легких: оценка вклада генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты [Текст] / [Г.Ф. Корытина, Л.З.

Ахмадишина, Ш.З. Загидуллин и др.]. - Пульмонология. Москва, – 2013. – №1. С.25-31. doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-25-31

8. Биохимические маркеры поражения почек у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / [Н.В. Агранович, Л. А. Пилипович, В.С. Мацукатова соавт.]. - Медицинский вестник Северного Кавказа. — Кавказ, 2018. — 13(4). — С. 673-675. doi.org/10.14300/mnnc.2018.13134

9. **Бакина, А.А.** Хроническая болезнь почек как проявление коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А.А. Бакина, В.И. Павленко. Бюллетень. Москва, — 2018. — №69. — С. 115-122. DOI: 10.12737/article_5b985be86b47a1.51078145

10. **Болотова, Е.В.** Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений [Текст] / Е.В. Болотова, А.В. Дудникова. Журнал практическая пульмонология. Москва, — 2016. Том 26. — №5. — С.578–583. doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583

11. **Болотова, Е. В.** Особенности факторов риска хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е.В. Болотова, А.В. Дудникова. Клиническая нефрология. Москва, — 2015. — Том 19. — №5. — С.28-33.

12. Бремя хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в Кыргызстане [Текст] / [Б.М. Естебесова, У.У. Шералиев, Н.Х. Маражапов и др.]. - ЖУРНАЛ: здравоохранение Кыргызстана. Кыргызстан. –2017.– №1. – С. 9-13.

13. Воспаление при хронической болезни почек: источники, последствия и противовоспалительная терапия [Текст] / [К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин и соавт.]. - Клиническая медицина. Москва, — 2018. — Том 96. № 4. — С. 314-320. doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-314-320

14. Влияние социально-экономических факторов на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности [Текст] / [Е.В. Козлов, Е.В. Деревянных, Н.А. Балашова, и др.]. - Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. Сибирь, – 2019. – Том 11. №3. – С.103-118. DOI:10.12731/2658-6649-2019-11-3-103-120

15. Влияние ожирения на течение, терапию и прогноз хронической обструктивной болезни лёгких [Текст] / [С. А. Кожевникова, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников и др.]. - Казанский медицинский журнал. Казань, – 2016. Том 97. №5. – С.732-735. doi.org/10.17750/KMJ2016-732
16. **Гриппи, М. А.** Патолофизиология легких / [М. А. Гриппи]. - 2-е изд., испр. - М.: Бином Х., МТК-книга, 2005. – 304 с
17. **Гамбарян, М. Г.** Хроническая обструктивная болезнь легких и курение табака: принципы и пути профилактики (обзор) [Текст] / М.Г. Гамбарян, О. М. Драпкина. Профилактическая медицина. Москва, – 2017. Том20. №5. –С.74-82. DOI 10.17116/profmed201720574-82
18. **Долгова, В.В.** Клиническая и лабораторная диагностика [Текст] / В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. Национальное руководство под редакцией М.: ГЭОТАР-Медиа, –2012. –317 с.
19. **Долгополова, Д.А.** Предикторы развития хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Д.А. Долгополова. Клиницист. Москва, – 2016. Том 10. №3. – С.51-57. doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-3-51-57
20. Диагностика ранних признаков ремоделирования сердца у пациентов с ХОБЛ [Текст] / [И.Л. Горелик, Е.Н. Калманова, З.Р. Айсанов и др.]. - Практическая медицина. Москва, – 2011. – Том 3. №51. – С.72-77.
21. **Дудникова, А.В.** Повышение эффективности ранней диагностики хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14. Краснодар.2016.
22. Изучение частоты и величины микроальбуминурии при хронической обструктивной болезни легких в условиях низкогорья [Текст] / [Д.В. Долгалев, А.А. Ибрагимов, Д.А. Айыпова и др.] - Вестник КРСУ. Бишкек, – 2014. – Т. 14. – № 12. С. 96-98.
23. Кардиоренальный синдром 1 Типа [Текст] / [Р.Р. Калиев, М.Т. Бейшенкулов, Б.Ж. Иманов и др.]. - Вестник КГМА. Бишкек, – 2017. – №1. – С. 36-41.

24. **Калиев Р.Р.** Проблемы нефрологической службы в Кыргызской Республике в начале XXI века [Текст] / Р.Р. Калиев, М.М. Миррахимов. -ЦАМЖ. 2008. - XIV (6): - С.458- 464.

25. **Качетова, Е.В.** Оценка коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е.В. Качетова Туберкулез и болезни легких. Москва, – 2017. – Том 95. №4. – С.11-14. doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-11-14

26. **Кароли, Н.А.** Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н.А. Кароли, А.П. Ребров. Пульмонология. Москва, – 2004. №2. – С.70–75. doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-513-518

27. **Лысенков, С.П.** Нереспираторные функции легких монография / С.П. Лысенков, Л.З. Тель. – Майкоп: Пермьяков С.А., 2014. – 130 с. - [Электронный ресурс]: Режим доступа: <http://lib.mkgtu.ru:8002/libdata.php?id=1000052996>

28. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / [Е. Геренг, И. Суходоло, Р.И. Плешко и др.]. - Пульмонология. Москва, – 2009. – №4. – С.64-68. doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-64-68

29. **Макарова, М.А.** Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? [Текст] / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин. Пульмонология. Москва, – 2011. – Том 6. – С.73-79. doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-73-79

30. **Меньшикова, И. Г.** Ультразвуковая диагностика ранних признаков нарушений почечной гемодинамики у больных с хроническим лёгочным сердцем [Текст] / И. Г. Меньшикова, Ю. Квасникова, И.В. Скляр. Дальне восточный медицинский журнал. Хабаровск, – 2014. № 4. – С.12-15.

31. **Милащенко, А. И.** Комплексная оценка структурно-функциональных изменений сердца при ХОБЛ [Текст] / А. И. Милащенко, В. А. Миронов, А. Н.

Андреев. Уральский медицинский журнал. Екатеринбург, – 2020. – № 7(190). – С. 56-59. DOI 10.25694/URMJ.2020.07.38.

32. **Мухин, Н.А.** Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек [Текст] / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава. Терапевтический архив. Москва, – 2004. – Том 76. №6. С.39–46.

33. **Миррахимов М.М.** Человек и окружающая среда [Текст] / М.М. Миррахимов, Н.А. Агаджанян - Фрунзе, 1974. - С. 152 - 163.

34. **Миррахимов М.М.** Изменения функций почек у здоровых людей в процессе кратковременной адаптации к высокогорью (Туя-Ашуу, 3200 м) [Текст] / М.М. Миррахимов, М.Д. Джээналиев. VI Всесоюзн. конф. по физиол. почек и водносолевого обмена. Новосибирск, 1981.-е. 190.

35. Структурные и воспалительные изменения в процессе прогрессирования хронической болезни почек при избыточной массе тела и ожирении [Текст] / [И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин, и др.]. - The Scientific Heritage. Будапешт, – 2020. №54-2 (54). – С.38-48.

36. **Ольхова, Е.Б.** Эхографическая оценка ренальной гемодинамики у детей разного возраста. [Текст] / Е.Б. Ольхова, С.А. Зарубина. Журнал Нефрология и диализ. Москва. - 1999. №3. Стр. 212–218.

37. **Овчаренко С.И.** Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин [Текст] / С.И.Овчаренко. Журнал Пульмонология. Москва, – 2009. – N2. – С. 102-112. doi.org/10.18093/0869-0189-2009-2-102-112

38. **Постникова, Л.Б.** Внутрисердечная и легочная гемодинамика и эндотелин-1 у пожилых больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Л. Б. Постникова, М. В. Болдина, Н. И. Кубышева. Клиническая геронтология. Москва, – 2009. – Том 15. – № 6-7. – С.26-30.

39. Физиология выделения: учеб. пособие к практическим занятиям по нормальной физиологии человека для студентов мед. фак. [Текст] / [Л.В. Полуднякова, Т.В. Абакумова, Д.Р. Долгова и др. Ульяновск: УлГУ, – 2018. – 28 с.

40. **Петри, А.** Наглядная медицинская статистика: учебное пособие [Текст] / [А. Петри, К. Сэбин]; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2015. – 216 с.

41. **Прозорова, Г.Г.** Особенности клинического течения ХОБЛ: роль системного воспаления [Текст] / Г.Г. Прозорова, И.А. Волкорезов, О.В. Пашкова. Прикладные информационные аспекты медицины. Воронеж, – 2009. – 12 (1). doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-4

42. **Пшибиева, С. В.** Клинико-эпидемиологические особенности течения хронической обструктивной болезни легких [Текст] / С. В. Пшибиева, М. Я. Шаваева, З. Ш. Керефова. Альманах мировой науки. Москва, – 2015. – №2-1(2). – С.80-85.

43. Почему врачи Кыргызстана не диагностируют и не лечат табачную зависимость? [Текст] / [Н.Н. Бримкулов, Л.К. Мурзакаримова, Э.И. Ботбаева и др.]. - Здоровоохранение Кыргызстана. Кыргызстан, – 2018. №1. – С. 65-69.

44. **Рязанов, А.С.** Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления [Текст] / А.С. Рязанов, С.А. Киреев. Ожирение и метаболизм. Москва, – 2010.– Том 7. № 2.– С. 49-51. doi.org/10.14341/2071-8713-5209

45. **Ромаданова, О. И.** Современные принципы нефропрофилактики и ренопротективные эффекты малобелковой диеты с применением кетоаналогов незаменимых аминокислот у пациентов с хронической болезнью почек [Текст] / О.И. Ромаданова, Ж.Д. Семидоцкая. Почки. Украина, – 2014. – №4. –С. 59-66.

46. **Руденко, Т. Е.** Факторы риска развития легочной гипертензии на додиализном этапе хронической болезни почек [Текст] / [Т.Е. Руденко, М. П. Васильева, Н. И. Соломахина и др.]. - Терапевтический архив. Москва, – 2016. – Том 88. №6. – С.33-39. DOI 10.17116/terarkh201688633-39

47. **Румянцев, А.Ш.** Курение и почки. [Текст] / А.Ш. Румянцев, М.Л. Лындина, А.Н. Шишкин. Нефрология. Москва, – 2018. – Vol.22(1). – Р.9-28. doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-9-28

48. Роль эндотелина-1 в развитии хронической обструктивной патологии легких. [Текст] / [Л.П. Воронина, М.К. Яценко, Г.А. Трубников и соавт.]. - Журнал Фундаментальные исследования. Москва, – 2004. – № 6 – С. 45-46.

49. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ [Текст] / [О. В. Жила, Н.Л. Шапорова, М. А. Меншутина и др.]. - Земский врач. Москва, – 2012. – №4. – С 67-69.

50. **Скотников, А.С.** Место ХОБЛ в развитии и прогрессировании коморбидности [Текст] / [А.С. Скотников, О.М. Дохова, Е.С. Шульгина.]. - Лечащий врач. Москва, – 2015. – №10. – С.16-18.

51. Скотников, А.С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ [Текст] / [А.С. Скотников, О.М. Дохова, Е.С. Шульгина]. - Архивъ внутренней медицины. Москва, – 2015. – №4 (25). – С 49-54

52. **Строкова, Л.А.** Методические аспекты комплексной нефросонографии [Текст] / [Л.А. Строкова, А.Н. Евтюхина]. - Учеб. пособие. – СПб.: СПбМАПО, 1999.– 19с.

53. Санян, Э. В. Преобладающие фенотипы ХОБЛ и степень бронхообструкции в зависимости от возраста пациентов и их пола [Текст] / Э.В. Санян, И.Н. Магомедов, Ф.Т. Малыхин. Материалы Международного молодёжного форума. Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, – 2020. – С.169-170.

54. **Смирнов, А. В.** Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению [Текст] / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов. Нефрология. Москва, – 2012.16(1). – С.85–115. doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115

55. **Сироткин, С.А.** Системная дисфункция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / С.А. Сироткин, С.А. Прибылов. Биомедицинский журнал. Москва, – 2007. – Том 8. – С.41 – 48.

56. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине [Текст] / [А.В. Шабров,

А. Г. Апресян, А.Л. Добкес и др.]. - Рациональная фармакотерапия в кардиологии. Москва, — 2016. №12 (6). – С.733–742. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742

57. Филатова, О.В. Сравнительный анализ различных методов диагностики ожирения: антропометрия и биоимпедансный анализ [Текст] / О.В. Филатова, Е.В. Куцева, Ю.С. Бурцева. Экол. человека. Архангельск, – 2018. №9. – С.48–51. doi.org/10.33396/1728-0869-2018-9-48-51

58. Цеймах, И.Я. Влияние терапии системными глюкокортикостероидами на эндотелиальную функцию и гемостаз у больных с инфекционным обострением хронической обструктивной болезни легких [Текст] / [И.Я. Цеймах, А.П. Момот, Г.И.Костюченко и др.]. - Пульмонология. Москва, –2012. – №2. – С.40-45. doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-40-45

59. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии [Текст] / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина. Пульмонология. Москва, – 2014. – №6. – С.11-24. doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24

60. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А.Г. Чучалин. Пульмонология. Москва, – 2008. С. 5-14. doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-2-5-14

61. Российское респираторное общество Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [Текст] / [А.Г.Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов и др.]. - Клинические рекомендации. Пульмонология. Москва, – 2014. №3. С. 15-36.

62. Черешнев, В. А. Системное воспаление – миф или реальность? [Текст] / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко. Вестник Российской академии наук. Москва, – 2004. –Том 74. №3. – С.219–227.

63. Чеботарев, Д.Ф. Возрастные изменения функции внешнего дыхания и их роль в развитии легочной патологии в старости [Текст] / Д.Ф. Чеботарев, О.В. Коркушко. Материалы симпозиума.

64. **Чеботарев, Д.Ф.** Хронические обструктивные заболевания легких у людей пожилого и старческого возраста [Текст] / Д.Ф. Чеботарев. Киев, —1997. — С.5 –11.

65. **Шолкова, М.В.** Эндотелиальная дисфункция при хронических обструктивных заболеваниях легких [Текст] / М.В. Шолкова, Э.А.Доценко. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. Минск, – 2019. Том 3. №1. – С.539–545.

66. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек [Текст] / [М.В. Курапова, А.Р. Низямова, Е.П. Ромашева и др.]. - Журнал Самарский Известия, Самарского научного центра Российской академии наук. Самара, – 2013. – Том 15. №3(6). – С.1823-1826.

67. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени [Текст] / [Л.А. Шпагина, О.Н. Герасименко, И.С. Шпагин и соавт.] // Журнал пульмонология. Москва, – 2009. – №3. – С.47-54. doi.org/10.18093/0869-0189-2009-3-47-54

68. **Apostolovic, S.** Frequency and significance of unrecognized chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure [Text] / [S. Apostolovic, R. Jankovic-Tomasevic, M. Salinger and etc.]. - AgingClinExpRes, – 2011.23: P.337-342. DOI:10.1007/BF03337759

69. **Adrian, H.** The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension [Text] / H. Adrian, H. Chester Magdi. GlobCardiolSciPract. USA, – 2014 –. №2. – P.62–78. DOI: 10.5339/gcsp.2014.29

70. **Apeksh, P.** Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia [Text] / P. Apeksh, S. Amit. Indian J. Anaesth. India, – 2015. Vol.59 (9). P.533–541. DOI: 10.4103/0019-5049.165849.

71. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases [Text] / [T. Anthony, M. Don, W. Samuel and etc.]. - BMC Women’s Health. America, – 2011. – Vol.11.24. DOI: 10.1186/1472-6874-11-24

72. **Adler, I.** Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi: A Pathological and Clinical Study [Text] / I. Adler. New York: Longmans, Green, and Company, – 1912. P. 378. doi.org/10.1288/00005537-191301000-00012

73. **Assaggaf, H.** Gender, estrogen, and obliterative lesions in the lung [Text] / H. Assaggaf, Q. Felty. Int. J. Endocrinol. United Kingdom, – 2017. Vol.2017. P.8475701. DOI: 10.1155/2017/8475701.

74. **Antoniak, S.** The coagulation system in host defense [Text] / S. Antoniak. Res Pract Thromb Haemost. USA, – 2018. – Vol.2. – P.549–557. DOI: 10.1002/rth2.12109

75. **Antonelli-Incalzi, R.** Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / R. Antonelli-Incalzi, L. Fuso, M. De Rosa. Eur Respir J. United Kingdom, – 1997. Vol. 10 (12). P.2794–2800. DOI: 10.1183/09031936.97.10122794.

76. A study of pulmonary function in end-stage renal disease patients on hemodialysis: a cross-sectional study [Text] / [S. Ashima, S. Ashok, G. Sushila and etc.]. - Med. J. Philadelphia, – 2017 Vol.135 (06). doi.org/10.1590/1516-3180.2017.0179150817

77. Airway epithelial cell apoptosis and inflammation in COPD, smokers and nonsmokers [Text] / [D.M. Comer, J.C. Kidney, M. Ennis and etc.]. - Eur. Respir J. United Kingdom, – 2013. – Vol.41(5). – P.1058–1067. DOI: 10.1183/09031936.00063112

78. Atorvastatin reverses the dysfunction of human umbilical vein endothelial cells induced by angiotensin II [Text] / [H. Dang, B. Song, R. Dong, and etc.]. - Exp Ther Med. United Kingdom, –2018. – Vol.16, №6. – P.5286–5297. DOI: 10.3892/etm.2018.6846

79. Aldosterone inactivates the endothelin-B receptor via a cysteinyl thiol redox switch to decrease pulmonary endothelial nitric oxide levels and modulate pulmonary arterial hypertension [Text] / [B.A. Maron, Y.Y. Zhang, K. White and etc.]. - Circulation. Japan, – 2012. – Vol.126. – P.963–974. doi.org/10.1161

80. An endothelin-1 mediated autocrine growth loop involved in human renal tubular regeneration [Text] / [A.C. Ong, T.P. Jowett, J.D. Firth and etc.]. - Kidney Int.

USA, – 1995. – 48 (2). – P.390-401. DOI: 10.1038/ki.1995.307.

81. Association of renal pulsative index with aortic pulse wave velocity in hypertensive patients [Text] / [G. Geraci, G. Mulè, C. Geraci and etc.]. - Eur J PrevCardiol. USA, – 2015. – Vol.22(4). P.415-222. DOI:10.1177/2047487314524683

82. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension [Text] / [S.J. Shah T., Thenappan, S. Rich, and etc.]. - Circulation. Japan, – 2008; 117. P.2475–2483. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719500

83. **Barnes, P.J.** Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P.J. Barnes. Clin Chest Med. USA, – 2014. –Vol.35 (1). – P.71–86. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.10.004

84. **Baty, F.** Comorbidities and burden of COPD: a population-based case-control study [Text] / F. Baty, P.M. Putora, B. Isenring. PLoS One. USA, – 2013. –Vol.8(5): 63285. DOI: 10.1371/journal.pone.0063285

85. **Briscoe, D.M.** Duplex Doppler examination of renal allografts in children: correlation between renal blood flow and clinical findings [Text] / [D.M. Briscoe, F.A. Hoffer, N. Tu]. - Pediatr Radiol. Atlanta, - 1993 – 23, P. 365–368. doi.org/10.1007/BF02011960

86. **Bolton, C.E.** COPD as a consequence of premature birth? Controversies in COPD [Text] / C.E. Bolton. London, – 2015. *ERS Monogr.* – Vol.69. – P.26-34. doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206590

87. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution [Text] / [N.A. Assad, J. Balmes, S. Mehta and etc.]. - SeminRespirCrit Care Med. Bethesda, – 2015.–36 (03). P.408-421. doi.org/10.1055/s-0035-1554846

88. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC enServicios de medicina interna (ESMI) study [Text] / [P. Almagro, F.J. Cabrera, J. Diez and etc.]. - Chest. Glenview, Illinois, – 2012. – Vol.142(5). – P.1126–1133. DOI: 10.1378/chest.11-2413.

89. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study [Text] / [P. Almagro, F. Lopez Garcia, F. Cabrera and etc.]. - Respir Med. Canada, – 2010. Vol.104 (2). P.253–259. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.09.019.

90. Circulatory and adipose tissue leptin and adiponectin in relationship to resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / [M. Brusik, J. Ukropec, P. Joppa and etc.]. - Physiological research. Slovakia, –2012. №61: P. 469-480. DOI:10.33549/physiolres.932306.

91. Cardiovascular disease is associated with COPD severity and reduced functional status and quality of life [Text] / [J.L. Black-Shinn, G.L. Kinney, A.L. Wise and etc.]. - COPD. London, – 2014. Vol.11(5). – P.546-551. doi.org/10.3109/15412555.2014.898029

92. **Cobo, G.** Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis [Text] / G. Cobo, B. Lindholm, P. Stenvinkel. Nephrol Dial Transplant. England, – 2018. Vol.33(3). P.35-40. DOI:10.1093/ndt/gfy175

93. Physiology of kidney renin [Text] / [H. Castrop, K. Hocherl, K. Armin, and etc.]. - Physiol. Rev. America, – 2010. – Vol.90. – P.607–673. DOI: 10.1152/PHYSREV.00011.2009

94. **Chen, Q.** Correlation of Doppler parameters with renal pathology: A study of 992 patients [Text] / [Q. Chen, F. He, X. Feng.]. - Exp Ther Med. Greece. – 2014 - 7(2) – P. 439-442. doi:10.3892/etm.2013.1442

95. **Chen, C.Y.** Chronic Obstructive Pulmonary Disease is associated with risk of chronic kidney disease: A Nationwide Case-Cohort Study [Text] / C.Y. Chen, K.M. Liao. Scientific Reports. United Kingdom, – 2016. Vol.6. P. 25851–25855. DOI: 10.1038/srep25855.

96. **Carli, M. P.** Sex-differences in the human respiratory system and their impact on resting pulmonary function and the integrative response to exercise [Text] / M. P. Carli, M.S. Yannick, S. William. Current Opinion in Physiology. United Kingdom, – 2018. – Vol.6. – P.21-27. doi.org/10.1016/j.cophys.2018.03.007.

97. **Cody, R.J.** Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients [Text] / R.J. Cody, S. Ljungman, A.B. Covit. Kidney Int. Canada, –

1988. – Vol.34. – P.361–367. DOI: 10.1038/ki.1988.189

98. **Couser, W. G.** The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major non communicable diseases [Text] / W.G. Couser, G. Remuzzi. *Kidney Int. Canada*, – 2011. Vol.80(12). P.1258–1270. DOI: 10.1038/ki.2011.368.

99. **Chade, A.R.** Endothelin-A receptor blockade improves renal microvascular architecture and function in experimental hypercholesterolemia [Text] / A.R. Chade, J.D. Krier, S.C. Textor. *J Am Soc Nephro. America*, – 2006. – Vol.17. – P.3394–3403. doi.org/10.1681/ASN.200606063

100. Complex chronic comorbidities of COPD [Text] / [L.M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe and etc.]. - *EurRespir J. United Kingdom*, – 2008. – Vol.31. – P.204–212.

101. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review [Text] / [A.S. Gershon, T.E. Dolmage, A. Stephenson and etc.]. - *COPD. England*, – 2012. Vol.9 (3). P.216-226. doi.org/10.3109/15412555.2011.648030.

102. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges [Text] / [D. Inoue, R. Watanabe, R. Okazaki and etc.]. - *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. England*, – 2016. – Vol.11. – P.637–644. DOI:10.2147/COPD.S79638.

103. Cross-Sectional Association Between Exclusive and Concurrent Use of Cigarettes, ENDS, and Cigars, the Three Most Popular Tobacco Products, and Wheezing Symptoms Among U.S. Adults. [Text] / [L.M. Schneller, T. Z. Quiñones, L.G. Maciej, and etc.]. - *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco. USA*, – 2020 Vol.15 (22). P.76-84. DOI: 10.1093/ntr/ntaa199.

104. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD [Text] / [J. Vestbo, L.D. Edwards, P.D. Scanlon, and etc.]. - *N Engl J Med. London*, – 2011. – Vol.365(13). – P.1184-1192. doi.org/10.1056/NEJMoa1105482

105. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / [F. Trudzinski, M. Alqudrah, A. Omlar, and etc.]. - *Respir Res. United Kingdom*, – 2019. – (1).151. DOI: 10.1186/s12931-019-1107-x.

106. **Chudek, J.** The intrarenal vascular resistance parameters measured by duplex Doppler ultrasound shortly after kidney transplantation in patients with immediate, slow and delayed graft function [Text] / [J. Chudek, A. Kolonko, R. Krol.]. London, – Transplant Proc. - 2006- 38 -P. 42-45.

107. **Dupuis, J.** Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1 [Text] / J. Dupuis, D.J. Stewart. Circulation. Dallas, – 1996. – Vol.94(7). – P.1578-1584. DOI: 10.1161/01.cir.94.7.1578

108. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction [Text] / [K. Damman, G. Navis, T.D. Smilde and etc.]. - Eur. J Heart Fail. France, – 2007. – Vol.9. – P.872–878. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.05.010

109. Determination of distribution of diffusing capacity in relation to blood flow in the human lung [Text] / [R.W. Hyde, R. Rynes, G.G. Power and etc.] . - J. Clin. Invest. California, 1967. – Vol.46. № 3. – P.463–474. DOI: 10.1172/JCI105548.

110. Development and first validation of the COPD assessment test [Text] / [P.W. Jones, G. Harding, P. Berry and etc.]. - Eur Respir J. United Kingdom, – 2009. Vol.34(3). – P.648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509

111. **Esposito, C.** Renal function and functional reserve in healthy elderly individuals [Text] / [C. Esposito, A. Plati, T. Mazzullo.] - J Nephrol. -London, - 2007 - 20 - P. 617-625. PMID: 17918149.

112. Endothelin-1 promotes mitogenesis in airway smooth muscle cells [Text] / [M.K. Glassberg, A. Ergul, A. Wanner and etc.]. - Am J Respir Cell Mol Biol. Canada, – 1994. – Vol.10. – P.316-321. DOI: 10.1165/ajrcmb.10.3.7509612

113. European Respiratory Journal [Text] / [T. Naoya, M.V. Dragoş, K. Miranda and etc.]. - 2018. №51:1701245. DOI: 10.1183/13993003.01245-2017

114. Expression of pulmonary vascular angiotensin-converting enzyme in primary and secondary plexiform pulmonary hypertension [Text] / [C. Orte, J.M. Polak, S.G. Haworth and etc.]. - J Pathol. London, – 2000. Vol.192. – P.379–384. DOI: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<: AID-PATH715>3.0.CO;2-Q

115. Effect of endothelin-1 on alpha smooth muscle actin expression and on alveolar fibroblast proliferation in interstitial lung diseases [Text] / [I. Shahar, E. Fireman, M. Topilsky, and etc.]. - Int.J. Immunopharmacol. – 1999, – №21. P.759-775. DOI: 10.1016/s0192-0561(99)00056-9

116. Endothelin-1 contributes to endothelial dysfunction and enhanced vasoconstriction through augmented superoxide production in penile arteries from insulin-resistant obese rats: role of ET(A) and ET(B) receptors [Text] / [A. Sánchez, P. Martínez, M. Muñoz, and etc.]. - Br J Pharmacol. London, – 2014. Vol.171(24). P.5682-5695. DOI: 10.1111/bph.12870.

117.**Fabbri, L.M.** From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? [Text] / L.M. Fabbri, K.F. Rabe. Lancet. United Kingdom, – 2007. – Vol.370. – P.797–799. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61383-X.

118.Female smokers beyond the perimenopausal period are at increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / [W.Q. Gan, S.F. Man, D.S.Postma and etc.]. - Respir Res. America, – 2006. – Vol.7(1):52. doi.org/10.1186/1465-9921-7-52.

119.**Gaddam, S.** Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Gaddam, S.K. Gunukula, J.W. Lohr. BMC Pulm Med. United Kingdom, – 2016. – Vol.16 (1):158. DOI:10.1186/s12890-016-0315-0.

120. **Gerasimova, E.B.** Effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / E.B. Gerasimova, E.D. Bazdyrev. Journal of Siberian Medical Sciences, Novosibirsk, – 2005. – Vol. 2 (37). – P.77-85.

121.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. [Updated 2018].

122. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Inc. (revised 2020).

123.Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters [Text] / [M.K. Han, D. Postma, D.M. Mannino and etc.]. - Am J Respir Crit Care Med. Canada, – 2007. – Vol.176(12). – P.1179-1184. doi.org/10.1164/rccm.200704-553CC

124. Gender differences in predictors of health status in patients with COPD [Text] / [R. Ferrari, S.E. Tanni, P.A. Lucheta and etc.]. - *J Bras Pneumol.* USA, – 2010. – Vol.36(1). – P.37-43. DOI: 10.1590/s1806-37132010000100008

125. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary [Text] / [C.F. Vogelmeier, G.J. Criner, F.J. Martinez. and etc.]. - *Eur. Respir. J.* United Kingdom, – 2017;49. doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP

126. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations [Text] / [A.A. Soares, T.F. Eyff, R.B. Campani, and etc.]. - *Clin Chem Lab Med.* Germany – 2009, – Vol.47(9). – P.1023-1032. DOI: 10.1515/CCLM.2009.263.

127. Highly elevated C-reactive protein levels in obese patients with COPD: a fat chance? [Text] / [M.K. Breyer, M.A. Spruit, P.M. Celis and etc.]. - *Clin. Nutr.* USA, – 2009. – Vol.28 (6). – P.642–647. doi.org/10.1016/j.clnu.2009.05.005

128. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension [Text] / [P.R. Forfia, S.C. Mathai, M.R. Fisher and etc.]. - *Am J Respir. Crit Care Med.* USA, – 2008. – Vol.177. – P.1364–1369. DOI: 10.1164/rccm.200712-1876OC

129. **Hong, Y.** Sex differences of COPD phenotypes in nonsmoking patients [Text] / Y. Hong, W. Ji, S. An. *Int J Chron Obstruct Pulmo Dis.* USA, – 2016. Vol.11. P.1657–1662. DOI: 10.2147/COPD.S108343.

130. High prevalence of chronic kidney disease among patients with sleep related breathing disorder (SRBD) [Text] / [K. Iseki, K. Tohyama, T. Matsumoto and etc.]. - *Hypertens Res.* Tokyo, – 2008. – Vol.31. – P.249-255. DOI: 10.1291/hypres.31.249

131. **Hardin, M.** Chronic obstructive pulmonary disease genetics: a review of the past and a look into the future [Text] / M. Hardin, E.K. Silverman. *Chronic ObstrPulmDis.* USA, – 2014. Vol.1(1). P. 33-46. doi.org/10.15326/jcopdf.1.1.2014.0120

132. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease [Text] / [K.

Damman, V.M. Deursen, G. Navis and etc.]. - J Am Coll. Cardiol. Washington, – 2009. – Vol.53. – P.582–588.97. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.080

133. Impact of chronic kidney disease among Korean adults with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / [M.Y. Kim, S. Boo, M. Yoo and etc.]. - Int Urol. Nephrol. Switzerland, – 2017. – Vol.49(7). – P.1225–1232. DOI: 10.1007/s11255-017-1572-4

134. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure [Text] / [W. Mullens, Z. Abrahams, G.S. Francis and etc.]. - J Am Coll Cardiol. USA, – 2009. – Vol.53. – P.589–596. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.068

135. **Jeffrey, J.** The role of endothelin-1 in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [Text] / J. Jeffrey, D.O. Swigris. BioDrugs. Nature Switzerland, – 2010. – 24(1) – P. 49–54. DOI:10.2165/11319550-000000000-00000.

136. **Johansen, K.L.** Anabolic and catabolic mechanisms in end-stage renal disease [Text] / K.L. Johansen. Adv Chronic Kidney Dis. Canada, – 2009. – Vol.16(6). – P.501-510. DOI: 10.1053/j.ackd.2009.07.007.

137. **Jennifer, Q.** The Relationship between COPD and Cardiovascular Disease. [Text] / Q. Jennifer. Tanaffos. Tehran, – 2017. – Vol.16(Suppl 1). – P. 16–17.

138. **John, M.S.** Role of the Lungs in the Metabolism of Circulating Hormones [Text] / M. John Stewart. Ulmonary metabolism of hormones. Philadelphia, –1971. Vol.59. issue 5. P.7-8. doi.org/10.1016/S0012-3692(15)31561-0

139. **Koppe, L.** Ketoacid analogues supplementation in chronic kidney disease and future perspectives [Text] / L. Koppe, M. Cassani de Oliveira, D. Fouque. Nutrients. Switzerland, – 2019. №11. P.20-71. doi.org/10.3390/nu11092071

140. **Korsbæk, N.** Second-Hand Smoke Exposure Associated with Risk of Respiratory Symptoms, Asthma, and COPD in 20,421 Adults from the General Population [Text] / N. Korsbæk, E.M. Landt, M. J. Dahl. Asthma Allergy. London, – 2021. – Vol.14. – P.1277-1284. doi.org/10.2147/JAA.S328748

141. **Kostov, K.** The Causal Relationship between Endothelin-1 and Hypertension: Focusing on Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, Vascular

Remodeling, and Blood Pressure Regulation [Text] / K. Kostov. *Life* 2021, Vol.11, 986-991. doi.org/10.3390/ life11090986

142. **Kanner, R.E.** Lower respiratory illnesses promote FEV (1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study [Text] / R.E. Kanner, N.R. Anthonisen, J.E. Connett. *Am J RespirCrit. New York.* 2001, – Vol.164(3). P. 358-364. doi.org/10.1164/ajrccm.164.3.2010017

143. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases.

144. **Krämer, U.** Physiology and metabolism [Text] / U. Krämer, A. Amtmann. *CurrOpin Plant Biol. USA,* – 2011. – Vol.14(3). – P.223-224. DOI: 10.1016/j.pbi.2011.04.008.

145. **Kohan, D. E.** Endothelins in the normal and diseased kidney [Text] / D.E.Kohan. *Am J Kidney Dis. Canada,* – 1997. – Vol.29(1). – P.22-26. DOI:10.1016/s0272-6386(97)90004-4.

146. **Korytina, G.F.** Analysis of gene polymorphic variants of antioxidant enzymes and their relationship with the development of chronic obstructive pulmonary disease among residents of Bashkortostan [Text] / G.F. Korytina, L.Z. Akhmadishina, O.S. Tselousova. *Genetics. Bangalore,* – 2009. – Vol.45(7). – P.967–976. PMID: 19705749

147. **Kowai, T.** Relationship between renal hemodynamic status and aging in patients without diabetes evaluated by renal Doppler ultrasonography [Text] / [T. Kowai, K. Kamide, M. Onishi.]. - Moscow, *ClinExpNephrol.* - 2012. - 16.- P.786-791. doi: 10.1007/s10157-012-0627-1.

148. Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy [Text] / [U. Fedeli, A. De Giorgi, N. Gennaro and etc.]. - *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. London,* – 2017. – Vol.12. – P.443–450. doi.org/10.2147/COPD.S119390

149. **Lainscak, M.** Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD [Text] / M. Lainscak, S. Von Haehling, W.J. Doehner.

Cachexia Sarcopenia Muscle.Germany, – 2011. – Vol.2(2). P.81–86. DOI: 10.1007/s13539-011-0023-9

150. **Lahousse, L.** Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study [Text] / L. Lahousse, M.N. Niemeijer, M.E. Van Den Berg. Eur Heart J. London, – 2015. – Vol.36. – P.1754–1761. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv121

151. **Leitao, F.S.** COPD and cardiovascular diseases: now is the time for action! [Text] / F.S. Leitao, D.D. Sin.Thorax. London, – 2018. – Vol.73. – P.799-800. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211553.

152. **Lindeman, R. D.** Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age [Text] / R. D. Lindeman, J. Tobin, N. W. Shock. J Am Geriatr Soc. USA, – 1985. – Vol.33. – P.278–285. DOI: 10.1111/j.1532-5415. 1985.tb07117. x.

153. Lower respiratory tract infection in the first year of life is associated with worse lung function in adult life: prospective results from the Barry Caerphilly Growth study [Text] / [J.A. Lopez Bernal, M.N. Upton, A.J. Henderson and etc.]. - *Ann.Epidemiol.* USA, – 2013. – P.23(7). – P.422-427. doi.org/10.1016/j.

154. Lung Dysfunction and Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease [Text] / [H. Mukai, P. Ming, B. Lindholm and etc.]. - *Kidney Blood Press Res.* Switzerland, – 2018. Vol.43. P.522-535. DOI:10.1159/000488699

155. **May, S.M.** Burden of chronic obstructive pulmonary disease: healthcare costs and beyond [Text] / S.M. May, & J.T. Li. Allergy and asthma proceedings. USA, – 2015. – Vol.36(1). – P.4–10. doi.org/10.2500/aap.2015.36.3812

156. **Mannino, D.M.** Economic burden of COPD in the presence of comorbidities [Text] / D.M. Mannino, K. Higuchi, T.C.Yu. Chest. Philadelphia, – 2015. – Vol.148. – P.138–150. DOI: 10.1378/chest.14-2434

157. **Majid, H.** COPD: osteoporosis and sarcopenia [Text] / H. Majid, Kanbar- F. Agha, A. Sharafkhaneh. COPD Res Pract – 2016. – Vol.2(3). doi.org/10.1186/s40749-016-0019-0

158. **Majid, K.** The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes [Text] / K. Majid. Vasc Health Risk Manag. London, – 2008. – Vol.4(5). – P.1061–1068. DOI:10.2147/vhrm.s3920

159. **Martinez, F.D.** The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life [Text] / F.D. Martinez. *Proc Am Thorac Soc. USA*, – 2009. – Vol.6(3). – P.272-277. doi.org/10.1513/pats.200808-092RM
160. **MacNee, W.** “Right ventricular function in cor pulmonale [Text] / W. MacNee/ *Cardiology. Poland*, – 1988. – Vol.75, suppl. 1. – P.30–40. DOI: 10.1159/000174443
161. **Madouros, N.** Is There an Association Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Renal Failure? [Text] / [N. Madouros, S. Jarvis, A. Saleem.]. - *Cureus. USA*. - №14 - (6). - 261249. doi: 10.7759/cureus.26149.
162. **Mirрахимов, A.E.** Chronic obstructive pulmonary disease and vascular risk: should we account for diabetes mellitus and renal disease? [Text] / A.E. Mirрахимов, E.M. Mirрахимов. *Canadian Journal of Cardiology. Canada*, – 2013. Vol. 29. № 5. – P.639-641. doi.org/10.1016/j.cjca.2012.10.025
163. Managing comorbidities in COPD [Text] / [G. Hillas, F. Perlikos, I. Tsiligianni and etc.]. - *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. USA*, – 2015. – Vol.10. – P.95–109. DOI: 10.2147/COPD.S54473
164. **Navaneethan, S.D.** Mortality outcomes of patients with chronic kidney disease and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S.D. Navaneethan, J.D. Schold. *Am J Nephrol. Switzerland*, – 2016. – Vol.43(1). – P.39–46. DOI:10.1159/000444422
165. **Nagorni-Obradovic, L.M.** The prevalence of COPD co-morbidities in Serbia: results of a national survey [Text] / L.M. Nagorni-Obradovic, D.S. Vukovic. *NPJ Prim Care Respir Med. UK*, – 2014. – Vol.24. doi.org/10.1038/npjpcrm.2014.8
166. **Nootens, M.** Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels [Text] / M. Nootens, E. Kaufmann, T. J. Rector. *Am Coll. Cardiol. USA*, – 1995. – Vol.26. – P.1581–1585. doi.org/10.1016/0735-1097(95)00399-1
167. **Nezami, N.** Doppler ultrasonographic indices after renal transplantation as renal function predictors [Text] / N. Nezami, M.K. Tarzamni, H. Argani. *Transplant Proc. USA*, – 2008. Vol.40(1). P.94-99. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.11.036.

168. **Nezami, N.** Doppler ultrasonographic indexes in kidney transplant recipients: its relationship with kidney function [Text] / N. Nezami, M.K. Tarzamni, H. Argani. Iran J Kidney Dis. Iran, – 2007. – Vol.1(2). – P.82-87. PMID: 19363282.

169. **Ortells, M.O.** Neuronal networks of nicotine addiction [Text] / M.O. Ortells, H.R. Arias. Int J Biochem Cell Biol. London, – 2010. –Vol.42(12). – P.1931-1935. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.08.019

170. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) [Text] / [R.L. Benza, D.P. Miller, M. Gomberg-Maitland and etc.]. - Circulation. America, – 2010. – Vol.122. – P.164–172 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122

171. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis [Text] / [Yin. Hong-lei, Yin. Shi-qi, Lin. Qing-Yan and etc.] - Medicine. Baltimore, – 2017. – Vol.96(19) DOI:10.1097/MD.00000000000006836

172. **Paul, M.** Physiology of local renin-angiotensin systems [Text] / M. Paul, M.A. Poyan, R. Kreutz. Physiol. Rev. 2006. – Vol.86. – P.747–803. DOI:10.1152/physrev.00036.2005

173. **Perneger, T.V.** End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus [Text] / [T.V. Perneger, F.L. Brancati, P.K. Whelton, and etc.] // Ann Intern Med. USA, – 1994. – Vol.121(12). – P.912–918. DOI:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00002.

174. **Peat, J.K.** Decline of lung function and development of chronic airflow limitation: a longitudinal study of non-smokers and smokers in Busselton, Western Australia [Text] / J.K. Peat, A.J. Woolcock, K. Cullen. *Thorax*. London, – 1990. – Vol.45(1). – P.32-37. DOI: 10.1136/thx.45.1.32

175. **Polverino, F.** COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series) [Text] / F. Polverino, B.R. Celli, C.A. Owen. Pulm Circ. USA, – 2018. – Vol.8(1). DOI: 10.1177/2045894018758528

176. **Palamidas A.F.** Impact of hemodialysis on dyspnea and lung function in end stage kidney disease patients [Text] / A.F. Palamidas, S.A. Gennimata, F. Karakontaki. Biomed Res Int. USA, – 2014. – Vol 2014 – P.6. DOI: 10.1155/2014/212751

177. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / [G. Swarna, K. Sameer, B. Gunukula, and etc.]. - BMC Pulmonary Medicine. New York. – 2016. – Vol.16.158. DOI: 10.1186/s12890-016-0315-0.

178. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease [Text] / [D.J. Barker, K.M. Godfrey, C. Fall and etc.]. - *BMJ*. London, – 1991. – Vol.303(6804). – P.671-675. doi.org/10.1136/bmj.303.6804.671

179. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / [G.C. Donaldson, T.A.R Seemungal, A. Bhowmik and etc.]. - *Thorax*. United Kingdom, – 2002. – Vol.57 (10). – P.847-852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.

180. Right ventricular dysfunction is associated with Chronic kidney disease and predicts survival in patients with chronic systolic heart failure [Text] / [L. Frank Dini., T. Ryan Demmer and etc.]. - *Eur. J Heart Fail*. France, – 2012. – Vol.3. – P.287–294. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr176.

181. **Evangelista, G.C.L.** Resistivity and pulsatility indexes in feline kidney disease: a systematic review. [Text] / [G.C.L. Evangelista, A.G.A. Viana, M.M. Neves.]. - *Vet Radiol Ultrasound*. USA. – 63 №(3): - P.306-318. doi: 10.1111/vru.13102.

182. **Rennard, S.I.** COPD: the dangerous underestimate of 15% [Text] / S.I. Rennard, J. Vestbo. *Lancet*. London, – 2006. – Vol.367(9518). – P.1216-1219. doi: org/10.1016/S0140-6736(06)68516-4

183. **Ringbaek, T.** Standardised mortality rates in females and males with COPD and asthma [Text] / T. Ringbaek, N. Seersholm, K. Viskum. *Eur Respir J*. Sweden, – 2005. – Vol.25. – P.891–895. DOI: 10.1183/09031936.05.00099204

184. Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients [Text] / [J. Cody Robert, I. Susanne B. Andrew, and etc.]. - *Kidney International*, 1988. – Vol.34. – P.361–367. DOI: 10.1038/ki.1988.189.

185. Role of prostacyclin in pulmonary hypertension, *Global Cardiology Science and Practice* [Text] / [J.A. Mitchell, B. Ahmetaj Shala and etc.]. - United Kingdom, – 2014. P.382-393. DOI: 10.5339/gcsp.2014.53

186. Secretin and body fluid homeostasis [Text] / [J.Y. Chu, C.Y. Cheng, V.H. Lee and etc.]. - *Kidney Int. Canada*, – 2011. – Vol.79(3). – P.280-287. DOI: 10.1038/ki.2010.397.89.

187. Socioeconomic status, race and COPD health outcomes [Text] / [M.D. Eisner, P.D. Blanc, T.A. Omachi and etc.]. - *J Epidemiol Community Health*. London, – 2011. – Vol.65(1). – P.26-34. doi.org/10.1136/jech.2009.089722

188. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations [Text] / [W.D. Man, P. Kemp, J. Moxham and etc.]. - *ClinSci (Lond)*. London, – 2010. – Vol.117(7). – P.251–264. DOI: 10.1042/CS20080659.

189. Strong Graded Relationship between Level of Obesity and COPD: Findings from a National Population-Based Study of Lifelong Nonsmokers [Text] / [T. E. Fuller, K.E.N. Howden, S. Agbeyaka and etc.]. - *J Obes*. United Kingdom, – 2018. – Vol.6. – P.149-263. DOI: 10.1155/2018/6149263

190. Sarcopenia Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / [S.H. Kim, M.J. Shin, Y.B. Shin And etc.]. - *J Bone Metab*. Korea – 2019. – Vol.26(2). – P.65–74. DOI:10.11005/jbm.2019.26.2.65

191. Shigatoxin-induced endothelin-1 expression in cultured podocytes autocrinally mediates actin remodeling [Text] / [M. Morigi, S. Buelli, C. Zanchi and etc.]. - *Am J Pathol*. USA, – 2006. – Vol.169(6). – P.1965-1975. DOI:10.2353/ajpath.2006.051331

192. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / [M. Rolan, A. Bhowmik, R.J. Sapsford and etc.]. - *Thorax* 2001 Vol.56. P.30–35. doi.org/10.1136/thorax.56.10.819a

193. Sex-specific trajectories of measures of cardiovascular health during childhood and adolescence: a prospective cohort study [Text] / [L.M. O’Keeffe, A. J. Simpkin, K. Tilling and etc.]. - *Atherosclerosis*. North America, – 2018. – 278. – P.190–196. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.030

194. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? [Text] / [A. Sabatino, L. Cuppari, P. Stenvinkel, and etc.]. - *J Nephrol. Italy*. 2021, – Vol.34. – P.1347–1372. doi.org/10.1007/s40620-020-00840-y

195. **Sevenoaks, M. J.** Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity-a common inflammatory phenotype [Text] / M.J. Sevenoaks, R. A. Stockley. *Respir Res*. London, – 2006. – Vol.7(70). DOI: 10.1186/1465-9921-7-70

192.

196. **Shayo, F.K.** Albuminuria in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study in an African patient cohort [Text] / F.K. Shayo, Lutale J. *BMC Pulm Med*. London, – 2018. – Vol.18(125). doi.org/10.1186/s12890-018-0694-5

197. **Sueblinvong, V.** Relationship between serum leptin and chronic obstructive pulmonary disease in US adults: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / V, Sueblinvong, S. Liangpunsakul. *J Investig Med*. USA, – 2014. – Vol.62(7). – P.934-937. DOI:10.1097/JIM.000000000000104

198. **Shao, D.** The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [Text] / D. Shao, J.E. Park, S.J.Wort. *Pharmacol Res*. London, – 2011. – Vol.63(6). – P.504-511. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.03.003.

199. **Sorino, C.** When kidneys and lungs suffer together [Text] / C. Sorino, N. Scichilone, C. Pedone. *J Nephrol*. California, – 2019. – Vol.32. P.699–707. doi.org/10.1007/s40620-018-00563-1

200. **Suzuki, N.** Association among chronic kidney disease, airflow limitation, and mortality in a community-based population: The Yamagata (Takahata) study [Text] / N. Suzuki, E. Matsuki, A. Araumi. *Sci Rep*. London –2020. Vol.10. – P.55–70. doi.org/10.1038/s41598-020-62540-8

201. **Shimizu, Y.** Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients [Text] / [Y. Shimizu, T. Itoh, H. Hougaku.]. - *Hypertens Res. USA.* - 24(1). - P.13-17. doi: 10.1291/hypres.24.13.

202. The association between chronic obstructive pulmonary disease and dementia: a population-based retrospective cohort study [Text] / W.C. Liao, C.L. Lin, S.N. Chang and etc.]. - *Eur J Neurol. London,* – 2015. Vol.22. P.334–340. DOI: 10.1111/ene.12573

203. The role of leptin in the respiratory system: an overview [Text] / [F. Malli, A.I. Papaioannou, K.I. Gourgoulianis and etc.]. - *Respir Res. Canada,* – 2010. – Vol. 11. №152. doi.org/10.1186/1465-9921-11-152.

204. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis [Text] / [W.Q. Gan, S.F. Man, A. Senthilselvan and etc.]. - *Thorax. London,* – 2004. – Vol.59: P.574–580. DOI: 10.1136/thx.2003.019588.

205. The association of systemic microvascular changes with lung function and lung density: a cross-sectional study [Text] / [B. Harris, R. Klein, M. Jeresch-Herold and etc.]. - *PLoS One. San Francisco,* – 2012. – Vol.7(12). DOI: 10.1371/journal.pone.0050224.

206. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries in patients with hypertension and chronic renal failure [Text] / [L.J. Petersen, J.R. Petersen, S.D. Ladefoged and etc.]. - *Nephrol Dial Transplant. England,* –1995.– Vol.10. – P.2060-2064. DOI: 10.1093/ndt/12.7.1376

207. The Endothelin System and Its Antagonism in Chronic Kidney Disease [Text] / [D. Neeraj, G. Jane, J. David Webb. and etc.]. - *JASN April. Canada,* – 2006. – Vol.17 (4). – P.943-955. doi.org/10.1681/ASN.2005121256

208. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physiciandiagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008 [Text] / [K. Schnell, CO. Weiss, Todd Lee, and etc.]. - *BMC Pulm Med. London,* – 2012. – Vol.12(26). doi.org/10.1186/1471-2466-12-26

209. **Te-Wei, Ho.** Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease-The impact on mortality [Text] / Ho. Te-Wei, Huang. Chun-Ta, Ruan. Sheng-Yuan. *PLoS One*. Bethesda, – 2017. – Vol.12(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0175794
210. **Thenappan, T.** Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction [Text] / T. Thenappan, S.J. Shah, M. Gombert-Maitland. *Circ. Heart Fail.* Dallas, – 2011. – Vol.4. – P.257–265. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958801
211. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, (NHANES III), 1988-1994 Series 11 No. 1A.
212. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population [Text] / [H.L. Hillege, V. Fidler, F.H. Gilles and etc.]. - *Circulation*. America, – 2002. – Vol.106. №14. – P.1777-1782. doi.org/10.1161/01.CIR.0000031732.78052.81
213. **Van den Bosch, K.** Long-term care use and socio-economic status in Belgium: a survival analysis using health care insurance data [Text] / K. Van den Bosch, J. Geerts, P. Willemé. *Arch Public Health*. USA, – 2013; Vol.71(1). doi.org/10.1186/0778-7367-71-1
214. **VanEeden, S.F.** Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease [Text] / S. F. VanEeden, D. D. Sin. *Respiration*. Daniya, –2008. Vol.75. P.224–238. DOI: 10.1159/000111820
215. **Wang, M.C.** Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease [Text] / [M.C. Wang, W.C. Tsai]. - *Am J Kidney Dis*. USA. - 45(3): P. 494-501. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.011.
216. **Wang, M.L.** Interpreting periodic lung function tests in individuals: The relationship between 1-to 5-year and long-term fev1 changes [Text] / M.L.Wang, B.H. Avashia, E.L. Petsonk. *Chest*. Philadelphia, – 2006. Vol.130(2). P.493-499. DOI: 10.1378/chest.130.2.493.

217. **Wagner, P. D.** Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD [Text] / P.D. Wagner. European Respiratory Journal. United Kingdom, – 2008, – Vol.31(3). – P.492-501. DOI:10.1183/09031936.00074807

218. **Yilmaz, S.** Pulmonary Function in Patients with End-Stage Renal Disease: Effects of Hemodialysis and Fluid Overload [Text] / S. Yilmaz, Y.Yildirim, Z. Yilmaz. Med Sci Monit. NY, – 2016. – Vol.22. – P.2779-2784. DOI:10.12659/msm.897480

219. **Yoshizawa, T.** 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 [Text] / T. Yoshizawa, Y. Takayuki, O. Kazuyoshi. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. England, – 2015. Vol.10. P.1283-1289. DOI:10.2147/COPD.S80673

220. **Yamaoka-Tojo, M.** Endothelial Function for Cardiovascular Disease Prevention and Management [Text] / Tojo M. Yamaoka. Int J Clin Cardiol. Wilmington, – 2017. Vol.4:103. doi.org/10.23937/2378-2951/1410103

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач центра семейной
медицины №7 города Бишкек
Чарабаева Д.А.

«28»  2022

Акт внедрения результатов научно-исследовательских, научно-технических работ, (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности

- 1. Автор (соавторы) внедрения:** Кинванлун Ибрагим Гадирович, Сабилов Ибрагим Самижонович, Муркамиллова Жамила Абдилалимовна. Кыргызско-Российский Славянский Университет им. Б.Н. Ельцина, медицинский факультет.
- 2. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ, (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:** «Стратификация маркеров почечной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких»
- 3. Краткая аннотация:** Хроническая болезнь почек (ХБП) практически всегда протекает на ранних стадиях бессимптомно [Мухин Н.А. 2018]. Исследование скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основе сывороточного креатинина крови, не всегда указывает на начало развития ренальной патологии. В международном руководстве для практических нефрологов The Kidney Disease: Improving Global Outcomes было предложено проведение скрининга населения имеющего повышенный риск развития ХБП путем определения альбумина в моче. Тест на альбумин-креатининовое соотношение (АКС) в моче считается ранним маркером субклинической формы дисфункции почек и отражает наличие генерализованного сосудистого поражения и поможет выявлять цель для терапевтического вмешательства. Исследование АКС определяет не только теоретическую актуальность диагностики ХБП, но и практическую значимость его применения в условиях первичного и вторичного звена здравоохранения Кыргызской Республики.
- 4. Эффект внедрения:** ранее выявление субклинической формы дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких, особенно в условиях сохранной СКФ.
- 5. Место и время внедрения:** способ раннего выявления почечной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких внедрен в практику центра семейной медицины № 7 города Бишкек. Дата внедрения 28 сентября 2022г.
- 6. Форма внедрения:** чтение лекции для врачей центра семейной медицины № 7 города Бишкек: возможность раннего выявления субклинической формы дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.

К.м.н., доцент кафедры терапии №2 специальности

«Лечебное дело» ГОУ ВПО КРСУ

им. Первого Президента Российской

Федерации Б.Н. Ельцина



Джайлобаева К.А.

«УТВЕРЖДАЮ»

Декан медицинского факультета
ГОУ ВПО КРСУ им. первого
Президента Российской
Федерации Б.Н. Ельцина
к.б.н., доцент Караева Р.Р.

«27» сентября 2023 г.

**Акт внедрения результатов научно-исследовательских, научно-технических работ,
(или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности**

- 1. Автор (соавторы) внедрения:** Кинванлун Ибрагим Гадирович, Сабилов Ибрагим Самижонович, Кыргызско-Российский Славянский Университет им. Б.Н. Ельцина, медицинский факультет.
- 2. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ, (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:** «Способ выявления скрытой ренальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких». **Краткая аннотация:** актуальность обучения студентов и врачей терапевтического профиля заключается в том, что «феномен альбуминурия» является известным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий, поэтому ее точная оценка имеет важное значение для прогнозирования и лечения хронической болезни почек (ХБП). Развитие альбуминурии однозначно указывает на формирование системной эндотелиальной дисфункции, так как альбуминурия обусловлена потерей белка крови через эндотелий.
- 3. Эффект внедрения:** материалы исследования повышает эффективность знаний студентов специальности «Лечебное дело» в понимании патогенеза влияния традиционных факторов риска ХБП в поражении почечной ткани и выявлении почечной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких.
- 4. Место и время внедрения:** материалы исследования внедрены на кафедре терапии №2 специальности «ЛД» медицинского факультета КРСУ им. Б.Н. Ельцина (Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44) с 2022 года и используются по настоящее время при проведении лекционных и практических занятий для студентов 4-5-6, курсов, а также в процессе обучения клинических ординаторов специальностей «Нефрология», «Внутренние болезни», «Пульмонология» и «Кардиология».
- 5. Форма внедрения:** теоретический материал для чтений лекций и проведения практических занятий по теме «ХОБЛ и коморбидность». В тематический план самостоятельной работы ординаторов введена лекция «Системные проявления хронической обструктивной болезни легких».

к.м.н., доцент кафедры терапии №2

Специальности «Лечебное дело»

ГОУ ВПО КРСУ

им. Б.Н. Ельцина

Джайлобаева К.А.