**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ и ТЕРАПИИ**

**имени академика МИРСАИДА МИРРАХИМОВА**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ имени И.К. АХУНБАЕВА**

Диссертационный совет Д 14.20.619

На правах рукописи

УДК 616.24:616.71-007.234(23.07)

АСАНБАЕВА АНАРА АБДИМИТАЛИПОВНА

**ОСТЕОПЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ В УСЛОВИЯХ СРЕДНЕ И ВЫСОКОГОРЬЯ КЫРГЫЗСТАНА**

14.01.04 – внутренние болезни

**Автореферат**  диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Бишкек – 2024

Работа выполнена на кафедре семейной медицины последипломного образования Кыргызской Государственной Медицинской Академии имени И.К.Ахунбаева.

**Научный руководитель**: **Бримкулов Нурлан Нургазиевич**

доктор медицинских наук, профессор

кафедры семейной медицины

ПДО КГМА имени И.К.Ахунбаева.

**Официальные оппоненты:**

**Ведущая организация:**

Защита состоится « » 2024 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д.14.20.619 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук при Национальном центре кардиологии и терапии имени Мирсаида Миррахимова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и Кыргызской Государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева по адресу: 720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3, лекционный зал Научно – образовательного отдела Национального центра кардиологии и терапии. Иденфикационный код онлайн трансляции защиты диссертации https://vc.vak/kg/b/142-sca-gor-no7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Национального центра кардиологии и терапии имени Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики по (720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо 3) и Кыргызской Государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), а также на сайте диссертационного совета dis.nccim.kg.

Автореферат разослан « » 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент Абилова С. С.

2

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, что связано, как с ее высокой распространенностью, достигающей 20%, так и с выраженным экономическим ущербом. По прогнозам Всемирной организация Здравоохранения (ВОЗ), к 2030 году ХОБЛ войдет в тройку заболеваний, являющихся основными причинами смертности, после цереброваскулярных и сердечно-сосудистых патологий [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2016].

По данным зарубежных исследователей, нарушение функции почек встречается у 10,2% больных ХОБЛ, значимую часть из которых составляют пациенты старше 75 лет [Fedeli U. 2017]. При этом, опубликованное в 2020 исследование [Omar M.E. 2020] показывает, что распространенность признаков хронической болезни почек (ХБП) среди лиц с ХОБЛ составляет от 2 до 18%, что связано с использованием разных способов оценки функции почек и наличием других сопутствующих заболеваний, что затрудняет выявление истинной доли лиц, имеющих ХБП. Исследование больных на предмет дисфункции почек, особенно на ранних стадиях ХОБЛ, позволяет своевременно провести не только нефропротективную, но также кардиопротективную терапию, поскольку даже незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и повышает частоту обострений ХОБЛ. Оценка альбуминурии с расчетом альбумин-креатининового соотношения (АКС) считается ранним маркером дисфункции почек и отражает генерализованное сосудистое поражение, а повышение альбуминурии напрямую связано с повышенным риском ССЗ. Эндотелин-1 (ЭТ-1) – пептид, являющийся самым мощным из известных сосудосуживающих агентов, участвует в патогенезе ССЗ и почечной дисфункции у больных ХОБЛ, повышение этого белка ассоциировано с тяжестью ХОБЛ и степенью почечной патологии. Изучение сосудистого сопротивления почечных артерий позволяет оценить реакцию микрососудистого русла в ответ на гипоксию и влияние системных эффектов на различных стадиях ХОБЛ, а также их взаимосвязь с маркерами эндотелиальной дисфункции (ЭД), что придает комплексность оценке функционального состояния почек. Статины широко используются для лечения дислипидемии, при этом описаны множество плейотропных эффектов, в частности, положительное влияние на функцию эндотелия, связанное с усилением активности синтазы оксида азота (NO-синтетазы) эндотелия и торможением процессов оксидативного стресса, однако данные влияния статинотерапия при

ХОБЛ немногочисленны и неоднозначны. Вышеуказанные факты определяют актуальность исследования.

**Связь темы диссертации с крупными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно - исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями:** Диссертационная работа выполнена на кафедре семейной медицины последипломного образования Кыргызской Государственной Медицинской Академии имени И.К.Ахунбаева.

**Цель исследования:** оценить вклад факторов риска, ассоциированных с развитием дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких в городской местности, с оценкой эффективности статинотерапии в процессе среднесрочного наблюдения у данной категории больных.

## Задачи исследования:

1. Изучить клинико-функциональную характеристику дисфункции почек при хронической обструктивной болезни легких в условиях городской среды.
2. Провести сравнительный анализ гендерных особенностей биомаркеров дисфункции почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в городской местности.
3. Исследовать значения концентрации эндотелина-1 у больных хронической обструктивной болезнью легких с дисфункцией почек.
4. Оценить допплерографические показатели сосудов почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.
5. Оценить влияние терапии аторвастатином на клинико-функциональные показатели больных хронической обструктивной болезнью легких с дислипидемией.

**Научная новизна полученных результатов:** впервые проведено комплексное исследование показателей альбумин-креатининового соотношения с оценкой концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови, параметров внутрипочечного кровотока городских жителей у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности статинотерапии в процессе среднесрочного лечения.

**Практическая значимость полученных результатов:** в клинических условиях у больных ХОБЛ использованы альтернативные маркеры прогрессирования ХБП, а также дана оценка влиянию статинотерапии на показатели системного воспаления и показатели дисфункции почек. У больных ХОБЛ жителей города, показана недостаточная эффективность выявления ХБП с

помощью стандартных маркеров для установления наличия дисфункции почек, поэтому нами обосновано комплексное применение совокупности диагностических методов. В работе показана не только теоретическая актуальность диагностики ХБП, но и практическая значимость его применения в условиях первичного и вторичного звена здравоохранения. Исследование альбуминурии и расчет АКС отличаются своей простотой и доступностью. Оценка ЭТ-1 отражает наличие генерализованного сосудистого поражения у больных, даже на ранних стадиях ХОБЛ, что может являться признаком поражения органов мишеней и поможет выявлять цель для терапевтического вмешательства. Результаты данного исследования внедрены в учебной работе и включены в программы подготовки студентов старших курсов, клинических ординаторов на кафедре терапии №2 специальности «лечебное дело» медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета по теме «Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидность».

## Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Анализ частоты снижения СКФ у больных ХОБЛ выявил следующее распределение величин: у 57,37% - 90-119 мл/мин/1,73м2: у 37,7% - 60-89 и у 4,09% - 30-59 мл/мин/1,73м2. Показатель величин СКФ был взаимосвязан с тяжестью ХОБЛ, индексом курящего человека, длительностью болезни, частотой обострений в год, баллами шкалы опросников CAT-test и MRC-test, уровнем сатурации крови и степенью легочной гипертензии. Превышение альбумин-креатининового соотношения от референсных значений у больных легкой степени тяжести ХОБЛ составило – 21,05%; при умеренной – 25,8% и тяжелом – 35,2%. Показатель АКС имел обратную корреляцию с уровнем ОФВ1, степенью сатурации крови и прямую с баллами шкалы опросников CAT- test и MRC-test.
2. Показатели усредненных значений СКФ и альбумин-креатининового соотношения 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).
3. Содержание эндотелина-1 увеличивалось с нарастанием тяжести ХОБЛ: (ХОБЛ I ст. 1,31±0,17; ХОБЛ II ст. 1,32±0,131; ХОБЛ III ст. 2,6±0,34 пг/мл).

Частота обострений ХОБЛ более 1 раз в год в сравнении с меньшей частотой обострений концентрации эндотелина-1 значимо выше (2,08±0,7 и 1,503±0,5 соответственно; p <0.05). Концентрация ЭТ-1 имел обратную корреляцию с уровнем СКФ, а также прямую с размерами ПЗРПЖ и величиной систолической легочной артериальной давлений.

1. Показатели пульсационных индексов почечных артерий больных ХОБЛ

значимо отличались от группы контроля. Пульсационные индексы сегментарных и междолевых ветвей почечных артерий ассоциировались со степенью тяжести ХОБЛ, количеством баллов шкал опросников CAT-test и MRC-test, а также с концентрацией эндотелина-1.

1. На фоне среднесрочного приема аторвастатина 20-80 мг/сут у больных ХОБЛ в течение 24 недель, было обнаружено значимое снижение показателя ЭТ-1 на 33,03%, величины альбумин-креатининового соотношения на 50,37% и маркера системного воспаления СРБ - на 51,92%.

**Личный вклад соискателя.** Автором самостоятельно проводил обследование 122 пациентов ХОБЛ. Проведен анализ клинических, инструментальных и лабораторных исследований с определением содержания уровня эндотелина-1, а также расчет альбумин-креатининового соотношения. Выполнен анализ расчетных данных ультразвуковой допплерографии сосудов почек. Оценен эффект статинотерапии на показатели маркеров дисфункции почек, а также системного воспаления у больных ХОБЛ. По полученным результатам проведен статистический анализ, включающий описательную статистику, сравнение средних величин и дана оценка величин корреляционных связей.

**Апробации результатов исследования.** Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании кафедры терапии №2 специальности «лечебное дело», кафедры терапии №1 специальностей

«педиатрия» и «стоматология» медицинского факультета КРСУ, кафедры факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева 14 октября 2021 г. протокол

№3. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных конференциях преподавателей медицинского факультета КРСУ 19.04.2019, г. Бишкек; II международной научно-практической конференции “Экопрофилактика, оздоровительные и спортивно-тренировочные технологии”; I-ый выездной научно-практической школе-конференции РНОИ, г. Бишкек. 21.02.2020 г.; Международной междисциплинарной On-line 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» 28.03.2021 г.; Международный научный форум НАК КР «Перспективные научные направления, инновационные разработки, технологии, и материалы современной медицины» 23.04.2022 г.

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По материалам диссертации опубликовано 9 статей. Все статьи опубликованы в

рецензируемых изданиях из перечня НАК КР, рекомендованных для публикации материалов диссертационных работ.

**Структура и объем диссертации**. Диссертационная работа изложена на 127 страницах компьютерного набора, шрифтом Times New Roman, кириллица (шрифт 14, интервал 1,5) на русском языке. Диссертация состоит из введения, главы обзор литературы, 4 глав собственных исследований, заключений, практических рекомендаций, списка литературы и сокращений. Диссертационная работа иллюстрирована 26 таблицами и 25 рисунками. Библиографический указатель содержит 218 источника, из них 155 автора дальнего зарубежья.

# ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность темы исследования, представлены цель и задачи, научная новизна, практическая значимость и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

**В первой главе** в обзоре литературы дано понятие о взаимоотношении между функцией легких и почек, отражены современные факторы риска хронической обструктивной болезни легких и дисфункции почек. В главе обобщены патогенетические механизмы формирование дисфункции почек у больных ХОБЛ. Описан вклад роли вазоконстрикторного медиатора эндотелина- 1 в развитие и прогрессирование дисфункции почек. Приведены современные противовоспалительные и нефропротективные свойства статинов при ХОБЛ. Материал изложен критически, использованы литературные источники последних лет, которые позволили обосновать актуальность изучаемой проблемы.

**Во второй главе** даны клиническая характеристика пациентов, описаны методы исследования.

*Объект исследования:* 122 больных хронический обструктивной болезнью легких различной степенью тяжести.

*Предмет исследования*: изучение альтернативные маркеры дисфункции почек и их взаимосвязи с клинико-лабораторными показателями больных ХОБЛ, влияния статинотерапии на состояние почечной функции.

Возраст больных колебался от 36 до 86 лет (cредний возраст составил 58,1±10,7 лет). Из числа обследованных мужчин было 66 (54 %) (средний возраст - 58,48±11,51 лет), а женщин - 56 (46%), (средний возраст - 57,84±9,85 лет). Пациенты были разделены на 3 клинические группы согласно тяжести ХОБЛ по данным спирометрической классификации GOLD (2014). Легкую степень тяжести ХОБЛ (I группа) составили 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)**.**

На первом этапе с участием 122 пациентов (ХОБЛ I-III) было проведено изучение особенностей маркеров дисфункции почек, а также их корреляционная взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами больных ХОБЛ.

На втором этапе проведено открытое наблюдательное исследования с участием 31 пациента (ХОБЛ I-III), где оценивалось влияние аторвастатина на показатели системного воспаления и маркеры дисфункции почек. Исследуемые принимали аторвастатин (Липримар, “Пфайзер”) в дозе 20-80 мг/сут в течение 24 недель.

Диагноз ХОБЛ выставлялся в соответствии с критериями Глобальной стратегии по диагностике, лечение и профилактике ХОБЛ (GOLD, 2017г). Под ХБП подразумевали снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м2 на протяжении 3-х и более месяцев по данным лабораторных и визуализирующих методов исследования, независимо от наличия структурных изменений, либо снижение СКФ <90 мл/мин/1,73м2 при наличии признаков повреждения почек по данным визуализирующих методов исследования.

Из исследования были исключены пациенты с хронической сердечной недостаточностью ФК III, системным аутоиммунными заболеваниями, активным туберкулезом, онкологическим заболеваниями, сахарным диабетом, печеночной недостаточностью, первичным заболеванием почек.

Для оценки степени никотиновой зависимости вычислялся индекс курящего человека (ИКЧ), рассчитываемый как число выкуриваемых сигарет в день, умноженное на стаж курения (годы) / 20 [GOLD 2018].

В качестве теста для оценки самочувствия пациента использовался опросник CAT-тест для определения степени одышки, а также толерантности к физической нагрузке применяли нагрузочные тесты (шкала степени одышки MRC).

Всем больным были проведены измерения роста, веса, индекса массы тела (ИМТ), окружность объема талии (ОТ), АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня глюкозы, креатинина сыворотки крови и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровня общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеида высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Исследование мочи включало утренний разовыей образец с определением относительной плотности, реакции мочи (рН), уровня протеинурии и альбуминурии. Оценка уровня альбуминурии проводилась полуколичественным методом «сухой химии» с помощью тест полосок. Для избежания возможных погрешностей из-за

особенностей водного режима, было рассчитано альбумин-креатининовое соотношение (АКС).

Концентрация уровня эндотелина-1 сыворотки крови проводили методом количественного иммуноферментного анализа «сэндвич». Human Endothelin-1 (ET-1) ELISA Kit (Китай).

Ультразвуковое и допплерографическое исследование почек проводили по общепринятой методике на аппарате (GE LOGIQ P5 (I), оценивались размеры, формы, структура и положениие почек, измерялась толщина паренхимы почек, а также проведением оценка почечного кровотока.

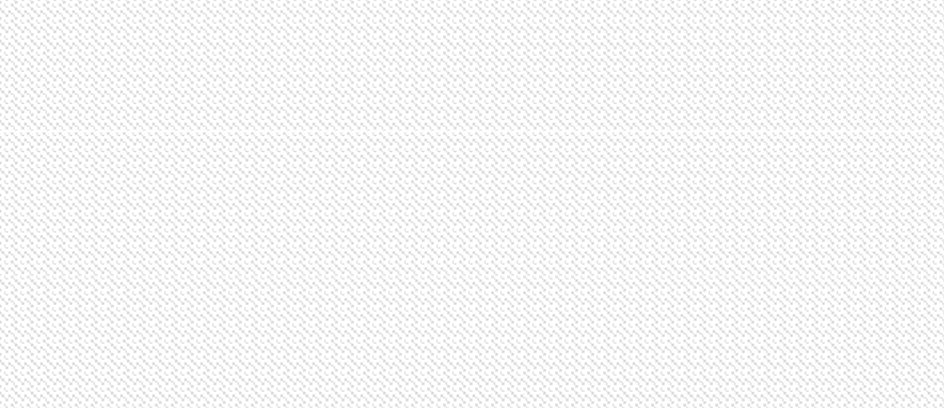
Эхокардиография проводили по общепринятой методике на аппарате SIЕMENS SONOLINE G50 (Германия). Исследование включало измерение размеров камер сердца, фракции выброса (ФВ), определение систолического легочного артериального давления (Сист.ЛАД).

**Статистическая 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. Для расчета достоверности различий средних величин полученных результатов, применялся t-критерий Стьюдента, когда сравнивали не связанные 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 провели с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа. Различие считалось значимым при уровне р <0,05 [Петри А. 2015].

**В третьей главе представлены результаты собственных исследований.** При проведении сравнительный анализ СКФ, среднее значение показателя креатинина крови (GOLD I-III), составило 74,66±15,45 мкмоль/л, минимальное значение составило 40,8 мкмоль/л., было зарегистрировано у пациентов I группы, а максимальное 150 мкмоль/л., в III больных. Частота и структура снижения СКФ представлены на рис. 3.1.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 57,37% | | |  | | |  |  |
|  |  | | |  | | |  |  |
|  |  |  |  | 37,7% | | |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| 0,82% |  |  |  |  | 3,27% | 0,82% |

Рисунок 3.1. Частота снижения скорости клубочковой фильтрации у больных ХОБЛ I-III.



70

60

50

40

30

20

10

0

>120

119-90

89-60

59-45

44-30

Показатель СКФ было значимо ниже у больных с более частым обострений ХОБЛ в год СКФ 83,23±15,6 и 95,119±13.53 (p <0,05). Среднее значение показателя СКФ значимо не отличалось среди мужчин и женщин (90,36±16,5 и 87,53±18,3 мл/мин/1,73м2; p >0,05).

При проведения корреляционного анализа выявлено, что наибольшее влияние на уровень СКФ оказали длительность течения ХОБЛ (r= −0,601), уровень ОФВ1 (0,570), возраст (r= −0,497), степень одышки по шкале MRC (r=

−0,505), ИКЧ, «пачка-лет» (r= −0,423), а также уровень сатурации крови (r=0,442).

Исследование альбумина в моче у больных ХОБЛ показало, частота превышение АКС более 30 мг/ммоль в I группе составило 21,05% (абс. число 8), у больных II группы выявлено 25,8% (абс. число 9) и у больных III стадии ХОБЛ обнаружено 35,2% случае (абс. число 19) (табл. 3.1).

Таблица 3.1 - Анализ показателя 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 |
| АКС,  мг/ммоль | 17,7±8,1\* | 20,1±9,9\* | 26,8±9,3\* | 12,94±5,7 |
| АКС,>30  мг/ммоль | 21.05% (абс.  число 8) | 25.8% (абс.  число 8) | 35.2% (абс.  число 19) |  |

Примечание:

1. \*- p <0.05
2. n – число больных
3. GOLD - Global initiative for chronic obstructive lung disease
4. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
5. АКС – альбумин-креатининовые соотношения.

У больных ХОБЛ с частотой обострения более 1 раза в год содержание

АКС значимо было выше (44,72±16,2 и 20,06±9,8; p <0,05). При этом общая частота превышения АКС от референтных значений у женщин было достоверно выше (p <0,05), чем у мужчин (18% против 13,1%). Повышение АКС было ассоциировано со степенью выраженности одышки по шкале MRC test (r= 0,444), опроснику Cat-test (p= 0,412) и тяжестью ХОБЛ (r= −0,387).

Изучение содержание эндотелина-1 выявлено, что в группе больных ХОБЛ, данный показатель был значимо выше по сравнению с группой контроля (1,72±0,642 и 0,566±0,288 пг/мл; p <0.05). Значимое повышение уровня эндотелина-1 с ранних стадий ХОБЛ имеет прогрессирующий характер по мере утяжеления течения основного заболевания (ХОБЛ I 1,31±0,17; ХОБЛ II 1,32±0,131 и ХОБЛ III 2,6±0,34 пг/мл) (рис. 3.2).



3.5

3

2.5

2

1.5

1

0.5

ХОБЛ III

ХОБЛ II

ХОБЛ I

контроль

0

0.56

1.32

1.31

2.6

Рисунок 3.2. Показатель ЭТ-1 в зависимости от стадия ХОБЛ.

Примечание:

1. ХОБЛ **–** хроническая обструктивная болезнь легких
2. ЭТ-1 – эндотелин-1.

Показатель ЭТ-1 у больных с легким и умеренным течением ХОБЛ было 2,3 в раза выше у группы контроля, а у пациентов тяжелым течением болезни уровень ЭТ-1 был выше в 4,64 раза.

Повышение сывороточного эндотелина-1 было отрицательно взаимосвязано с тяжестью ХОБЛ (r=−0,677; p<0.05), величиной СКФ (r= ̶ 0,477; p<0.05) и положительно коррелировал с длительностью болезни ХОБЛ (r=0,514; p<0.05), частотой обострений в год (r=0,468; p<0.05) и передние задним размером правого желудочка (r=0,597; p<0.05),

В ходе комплексного исследования всем обследуемым пациентам ХОБЛ проведено УЗДГ почки. По результатам исследования были выявлены значимые различия пульсационного индекса на уровне устья, воротной, сегментарной и междольковой разветвлений почечных артерии между группой контроля и больных ХОБЛ (p <0.05).

С целью выяснения наличия взаимосвязей между показателями внутрипочечного кровотока и клинико-лабораторными, инструментальными параметрами ХОБЛ проведен нелинейный корреляционный анализ с расчетом корреляции линейный критерии Пирсона (табл. 3.2).

Таблица 3.2 – Взаимосвязь допплерографических показателей почек с основными клинико-лабораторными показателями 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 ⃰ |
| Sat02, % | r= –0,290 ⃰ | r= –0,324 ⃰ | r= –0,384 ⃰ | r= –0,359 ⃰ |
| Cat test | r=0,307 ⃰ | r=0,391 ⃰ | r=0,419 ⃰ | r=0,408 ⃰ |
| Шкала MRC | r=0,281 ⃰ | r=0,347 ⃰ | r=0,371 ⃰ | r=0,406 ⃰ |
| 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=0,489 ⃰ | r=0,235 |
| Креатинин,  мкмоль/л | r=0,271 ⃰ | r=0,292 ⃰ | r=0,291 ⃰ | r=0,276 ⃰ |
| СКФ мл/мин/1.73м2 | r=-0,150 | r=-0,064 | r=-0,139 | r=-0,173 |
| 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=0,565 ⃰ | r=0,564 ⃰ |
| ПЗРПЖ, см | r=0,270 | r=0,316 ⃰ | r=0,288 ⃰ | r=0,368 ⃰ |
| ПСПЖ, см | r=0,153 | r=0,102 | r=0,151 | r=0,084 |
| TAPSE, см | r= –0,117 | r= –0,163 | r= –0,104 | r= –0,191 |
| Сист.ЛАД мм.рт.ст. | r=0,281 ⃰ | r=0,311 ⃰ | r=0,339 ⃰ | r= 0,367 ⃰ |

Примечание:

1. \*- p<0.05
2. PI-индекс резистентности
3. ВА – воротная артерия
4. СА – сегментарная артерия
5. МА – междолевая артерия
6. ОФВ1 – объём форсированного выдоха за 1 секунду
7. Sat02 – сатурация кислорода
8. MRC - шкала MRC - *Medical Research Council*
9. Cat test - COPD Assessment Test, ИМТ – индекс масса тела
10. СКФ – скорость клубочковой фильтрации
11. АКС – альбумин-креатининовое соотношение
12. ПЗРПЖ – передний-задний размер правого желудочка
13. ПСПС – передняя стенка правого желудочка
14. TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion
15. Сист.Лад – систолическое легочное артериальное давление.

По результатам исследования выявлено, что тяжесть ХОБЛ взаимосвязана с повышением пульсационного индекса почечных артерий на всех уровнях их разветвлений, при этом наиболее выраженные отрицательные взаимосвязи коррелировали с междолевой почечной артерией (r= −0,515)

С тонусами почечных артерий обратно взаимосвязана степень сатурации крови и положительно с качеством жизни пациентов и степенью одышки по шкале MRC. Показатель PI на уровне сегментарной и междолевой артерии ассоциировался с длительностью болезни ХОБЛ (PI СА r=0,489). Уровень ЭТ-1 крови была напрямую взаимосвязан с PI на всех уровнях почечных артерий, наиболее сильно коррелировал с междолевой почечной артерий (r=0,564). Повышение тонуса ренальных артерий может объясниться тем, что микроциркуляторная почечная сосудистая сеть чувствительна к вазоконстрикторным эффектам ЭT-1, по сравнению с другими сосудистыми бассейнами, данный эффект реализуется через специфические ЭТ-В1 рецепторы эндотелия.

Между АКС и PI получена прямая связь только на уровне междолевой артерии (r=0,224). Показатель сыворотного креатинина слабо коррелировал с PI на уровне всех ветвлений почечных артерий.

## Глава 4. Оценка нефропротективной эффективности аторвастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких.

**4.1. Влияние аторвастатина на клинико-функциональные показатели дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.** Следующим этапом исследования была оценка влияния статинотерапии на показатели эндотелиальной дисфункции и уровень маркеров системного воспаления. В данной работе нами проведено открытое наблюдательное исследование пациентов ХОБЛ, в группу были включены 31 пациент с различной степенью тяжести ХОБЛ, которым был назначен аторвастатин, 4 пациента выбыли из исследования в связи с переменой места жительства.

Для оценки влияния медикаментозной терапии на клиническое течение и уровень маркеров дисфункции почек у больных ХОБЛ, нами были исследованы содержание СРБ, АКС и концентрация ЭТ-1 крови, а также изучены показатели липидограммы.

Пациентам был назначен аторвастатин в стартовой дозе 20 мг/сут, с последующим титрованием дозы до максимальной 80 мг/сут в зависимости от достижения целевого значения уровня холестерина - липопротеида низкой плотности (ХС-ЛПНП) (менее 1,8 ммоль/л). Через 6 месяцев оценивались полученные результаты эффективности статинотерапии представленной на табл. 4.1.

Таблица 4.1 ─ Показателей липидного спектра на фоне 6-месячного приема аторвастатина

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметры | исходно | После | ∆ % | p |
| Общий холестерин,  ммоль/л | 5,61±0,37 | 4,14±0,12 | — 26,1 | <0,05 |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л | 3,624±0,45 | 1,7±0,06 | — 46,9 | <0,05 |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л | 0,79±0,08 | 0,85±0,09 | +7,59 | >0,05 |
| Триглицериды,  ммоль/л | 2,6±0,49 | 1,8±0,38 | — 30,8 | <0,05 |

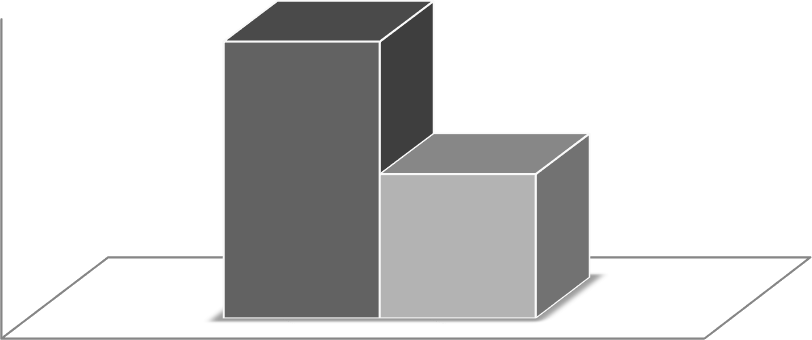
Примечание:

1. ХС-ЛПНП - холестерин - липопротеид низкой плотности
2. ХС-ЛПВП- холестерин - липопротеид высокой плотности.

При исходном обследовании пациентов ХОБЛ, содержание СРБ, как маркера системного воспаления, у 55,5% исследуемых было значимо выше от референсных значений. При оценке данного маркера было обнаружено, что содержания СРБ крови значимо снизился на 51,92 % (р <0,05) (рис. 4.1).

5,2±1,09

6



2,7±0,97

5

4

3

2

1

0

 исходно  через 6 месяцев

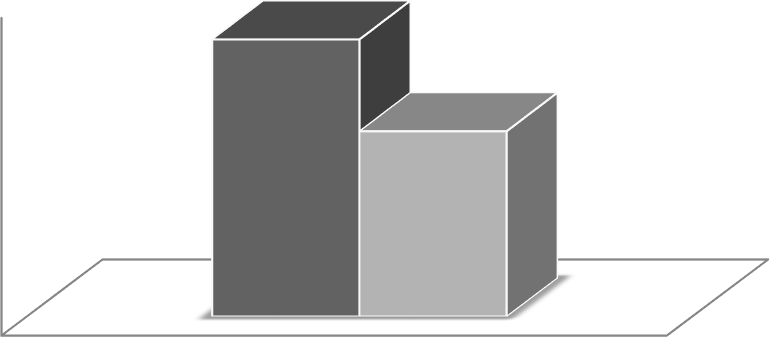
Рисунок 4.1. Динамика концетрации С-реактивного белка на фоне 6-месячной терапии аторвастатином

Примечание: ⃰ - p <0.05;

Наличие взаимосвязи между СРБ и АКС, ЭТ-1, позволяет аторвастатина влиять на персистирующее системное воспаление и ЭД. Так у пациентов на фоне терапии статинами отмечено значимое снижение уровня ЭТ-1 на 33,03 % от исходного (р <0,05), (рис. 4.2).

2,18±0,58

2.5



1,46±0,44 ⃰

2

1.5

1

0.5

0

 исходно  через 6 месяцев

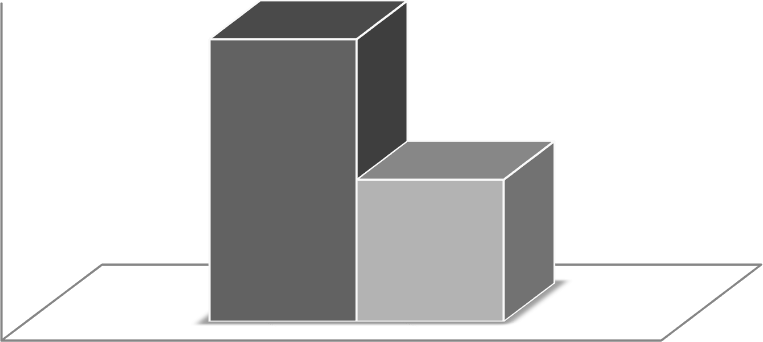
Рисунок 4.2. Динамика показателей эндотелина-1 исходно и через 6 месяцев

Примечание: ⃰ - p <0.05;

Снижение показателя ЭТ-1 крови на фоне 6-месячной терапии аторвастатином, также сопровождалось значимым уменьшением АКС (рис. 4.3). Исходно значение АКС составляло 25,13±10,66, после проведённой терапии уровень АКС снизился до 12,66±4,28 мг/ммоль (р <0,05).

25,13±10,66

30



12,66±4,28 ⃰

25

20

15

10

5

0

 исходно  через 6 месяцев

Рисунок 4.3. Динамика показателей альбумин-креатининовое соотношение исходно и через 6 месяцев

Примечание: ⃰ - p <0.05;

В группе больных ХОБЛ с уровнем СРБ более 5 мг/л на фоне терапии аторвастатином регистрировалось значимое снижение уровня СРБ (исходно - 5,6±0,48 после - 4,2±1,2; p <0,05), при этом у больных с исходным СРБ менее 5 мг/л не были выявлены значимые различия, p >0,05 (табл. 4.2).

Снижение маркера системного воспаления сопровождалось улучшением показателя эндотелиальной дисфункции так, в группе пациентов с уровнем СРБ более 5 мг/л было обнаружено значимое снижение ЭТ-1 крови с 1,99±0,25 до

1,62±0,1 пг/мл; p <0.05, однако значимых различий в 1-ой группе не найдено p

>0,05.

Таблица 4.2 - Сравнительная оценка эффективности аторвастатина в зависимости от уровня С-реактивного белка

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметры | СРБ <5 мг/л (n=12) | | p | СРБ >5 мг/л (n=15) | | p |
| СРБ, мг/л | 3,7±0,48 | 3,04±0,32 | н/д | 5,6±0,48 | 4,2±1,2 | < 0,05 |
| ЭТ-1,  пг/мл | 1,8±0,43 | 1,7±0,27 | н/д | 1,99±0,25 | 1,62±0,1 | < 0,05 |
| АКС,  ммоль/мг | 19,1±4,13 | 16,3±2,01 | < 0,05 | 22,9±2,7 | 18,1±1,9 | < 0,05 |

Примечание:

1. СРБ - С-реактивный белок
2. ЭТ-1 – эндотелин-1
3. АКС - альбумин креатининовое соотношение.

На фоне 6 месячной терапии аторвастатина было обнаружено значимое снижение показателя АКС в обеих исследумых группах, так у больных ХОБЛ с уровнем СРБ < 5 мг/л выявлено снижение АКС (на 14,65%) с 19,1±4,13 до 16,3±2,01 ммоль/мг (p <0,05); а в группе пациентов с уровнем СРБ > 5 мг/л показатель АКС значимо снизился с 22,9±2,7 до 18,1±1,9 ммоль/мл ( на 20,1%; p <0,05). Таким образом, в результате 6-месячной терапии было установлено, что применение аторвастатина при ХОБЛ положительно влияет не только на нормализацию липидограммы, но также и на показателии системного воспаления, что особенно в группе пациентов с исходно высоким

воспалительным статусом.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных хронической обструктивной болезнью легких по мере прогрессирования болезни увеличивается частота повышения альбумин- креатининового соотношения при сохраняющейся СКФ.
2. Частота превышения альбумин-креатининового соотношения у женщин было значимо выше, чем у мужчин, а значимых различий усредненных показателей СКФ среди мужчин и женщин не отмечалось.
3. Значимое повышение уровня эндотелина-1 с ранних стадий ХОБЛ имеет прогрессирующий характер по мере утяжеления основного заболевания.
4. Повышение пульсационного индекса на уровне междолевых ветвей почечных артерий значимо коррелирует с выраженностью бронхообструктивного синдрома (r= −0,515, p <0,05) и уровнем эндотелина-1 у больных ХОБЛ (r=0,564, p <0,05).
5. У больных ХОБЛ на фоне 6-ти месячного приема аторвастатина значимо снизились показатели ЭТ-1, АКС, а также маркер системного воспаление СРБ.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ХОБЛ на ранних стадиях с целью ранней диагностики дисфункции почек, рекомендуется исследовать альбумин-креатининовое соотношение и сывороточный уровень эндотелина-1.
2. Учитывая наличие противовоспалительной и нефропротективной свойств статинов больным ХОБЛ с дислипидемией, рекомендуется назначение аторвастатина, особенно при уровне СРБ более 5 мг/л.

# СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ:

1. Мамажунусова, А.А. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов у больных хронической обструктивной болезнью легких на высокогорье [Текст] / А.А.Мамажунусова, Д.В.Винников, О.В. Лобанченко, Н.Н.Бримкулов // Здравоохранение Кыргызстана. – 2019. №2. - С. 36–41. <https://elibrary.ru/item.asp?id=39132231>
2. **Асанбаева, А.А.** Оценка статуса витамина D у населения Кыргызстана. Оценка статуса витамина D у населения Кыргызстана [Текст] / А.А. Асанбаева, О.В. Лобанченко, Н.Н. Бримкулов // Ревматология Казакстана. - 2022. -Т. 6, №2.- С- 41–43.
3. **Асанбаева, А.А** Остеопенический синдром и хроническая обструктивная болезнь легких среди жителей низкогорья Кыргызской Республики с учетом факторов риска [Текст] / А.А.Асанбаева, О.В. Лобанченко, Н.Н. Бримкулов // Научно-практическая ревматология. – 2023. -Т. 61, № 6. – С. 723-727.

<https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-723-727>.

1. **Асанбаева, А.А.** Оценка влияния ХОБЛ на качество жизни пациентов в условиях низкогорья [Текст] / Асанбаева А.А. // Международный журнал медицины и психологии. – 2023. – Т.6, №8. - С.38-41.
2. **Асанбаева, А.А**. Показатели спирометрии у больных с хронической обструктивной болезнью легких в условиях низко и высокогорья [Текст] / А.А. Асанбаева, Н.Н. Бримкулов // Здравоохранение Кыргызстана. -2023. № 4. -С.10-16. <https://doi.org/10.51350/zdravkg2023.4.12.1.10.16>.
3. **Асанбаева, А.А.** Остеопороз и остеопения у пациентов с ХОБЛ [Текст] / А.А. Асанбаева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики: Серия «Естественные и Технические науки». – 2024. №1 С. 156-159.
4. **Асанбаева, А.А.** Оценка влияния хронической обструктивной болезни лёгких на качество жизни у пациентов у жителей Кыргызстана [Текст] / А.А. Асанбаева // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. -2023. №8. -С.78-81. <https://doi/10.26104/NNTIK.3023.10.77.014>
5. **Асанбаева А.А.** Остеопенический синдром у с хронической обструктивной болезнью лёгких в условиях высокогорья [Текст] / А.А. Асанбаева, Н.Н. Бримкулов // Вестник КРСУ. 2024. Т. 24, № 1. С. 4-11. <https://doi.org/10.36979/1694-500X-2024-24-1-4-11>
6. **Асанбаева, А.А.** К вопросу о распространенности остеопенического синдрома в сочетании ХОБЛ среди жителей разных высот Кыргызстана [Текст] / А.А.Асанбаева, Н.Н.Бримкулов // Фарматека. 2024 -В ПЕЧАТИ
7. Асанбаева, А.А. Влияние высот проживания у больных ХОБЛ на частоту остеопенического синдрома среди жителей Кыргызстана [Текст] / А.А. Асанбаева // Вестник КГМА. 2024 – В ПЕЧАТИ
8. Асанбаева, А.А. Взаимосвязь хронической обструктивной болезни лёгких и остеопении с учетом факторов риска у жителей Кыргызстана в зависимости от высоты проживания» в журнал [Текст] / А.А.Асанбаева, Н.Н.Бримкулов // «Пульмонология» 2024- **на рецензии.**
9. Асанбаева, А.А. Коморбидные пациенты с ХОБЛ и остеопорозом – эффективно ли их обучение? [Текст] / А.А.Асанбаева, Н.Н.Бримкулов // Клиническая практика. 2024- **на рецензии.**

# 

# КОРУТУНДУСУ

**Негизги сөздөр:**

**Изилдөө материалы жана ыкмалары:**

**Изилдөөнүн жыйынтыктары:**

**Илимий жаңылык:**

**Колдонуу боюнча сунуштар:**

**Колдонуу чөйрөсү:** ички оорулар.

**РЕЗЮМЕ**

диссертации Асанбаевой Анары Абдимиталиповны на тему: «Остеопенический синдром у больных хронической обструктивной болезнью лёгких в условиях средне и высокогорья Кыргызстана» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04. – Внутренние болезни

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция почек, альбумин-креатининовое соотношение, эндотелин-1, аторвастатин.

**Объект исследования:** 358 больных хронический обструктивной болезнью легких различной степенью тяжести.

**Предмет исследования:** изучение альтернативные маркеры дисфункции почек и их взаимосвязи с клинико-лабораторными показателями больных ХОБЛ, влияния статинотерапии на состояние почечной функции.

**Цель исследования:** оценить вклад факторов риска, ассоциированных с развитием дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких в городской местности с оценкой эффективности статина в процессе среднесрочного наблюдения у данной категории больных.

**Материал и методы исследования:** 358 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 36 до 86 лет, средний возраст 58,18±10,7 лет, из них мужчин 66, женщин 55. Проведены лабораторные (расчет СКФ на основе креатинина, липидного спектра, анализ уровня эндотелина-1, СРБ и альбумин-креатининового соотношения) и инструментальные (ЭхоКГ, допплерографическое исследование почечных артерий) исследование. 31 пациентов ХОБЛ с дислипидемией были включены в открытое наблюдательское исследование для оценки среднесрочный эффект статинотерапии на показатели маркеров почечной дисфункции и системного воспаления.

**Полученные результаты и их новизна.** У 28.68 % пациентов ХОБЛ выявляются доклинические стадии дисфункции почек, ассоциированные с увеличением частоты обострений в год и тяжестью ХОБЛ. Частота патологического АКС (более 30 мг/л) у женщин было значимо выше (p <0,05), чем у мужчин (18% и 13,1% соответственно). Повышение эндотелина-1 крови значимо взаимосвязано с тяжестью ХОБЛ (р <0,05), снижением СКФ (р <0,05) и увеличением АКС (р <0,05). На фоне 6-месячного приема аторвастатина 20-80 мг/сут зарегистрировано значимое снижение АКС (до 25,13±10,66 после 12,66±4,28; р <0,05), ЭТ-1 (до 2,18±0,58 после 1,46±0,44; р <0,05) и уровней СРБ (до 5,2±1.09 после 2,7±0.97; р <0,05). Полученные результаты исследования позволяет улучшить выявляемость субклинической стадии ХБП и своевременное проведения нефропротективной терапии.

**Рекомендации по использованию:** результаты данной работы рекомендуется внедрить в практику всех специализированных лечебно-профилактических учреждений Республики, а также в программу обучения клинических ординаторов и циклы постдипломной подготовки врачей.

**Область применения:** внутренние болезни.

# SUMMARY

## Dissertation of Asanbaeva Anara Abdimitalipovna on the topic: “Clinical and pathogenetic characteristics of kidney dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in urban areas of the Kyrgyz Republic” for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.04. - internal illnesses

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease,

**Object of study:** 358 patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity.

**Subject of study:**

**Purpose of the study:**

**Material and methods of research:**

**The results obtained and their novelty.**

**Recommendations for use:**

**Field of application**: internal diseases.

# ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| АКС | - альбумин-креатининовое соотношение |
| СКФ | - скорость клубочковой фильтрации |
| ССЗ | - сердечно-сосудистые заболевания |
| СРБ | - С-реактивный белок |
| УЗДГ | - ультразвуковая допплерография |
| Сист.ЛАД | - систолическое легочное артериальное давление |
| ХБП | - хроническая болезнь почек |
| ХОБЛ | - хроническая обструктивная болезнь легких |
| ХС-ЛПНП | - холестерин – липопротеины низкой плотности |
| ХС-ЛПВП | - холестерин – липопротеины высокой плотности |
| ЧОГ | - частота обострений в год |
| ЭД | - эндотелиальная дисфункция |
| ЭТ-1 | - эндотелин-1 |
| ЭхоКГ | - эхокардиография |
| GOLD | - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease |
| CAT test | - COPD Assessment Test |
| Sat02 | - насыщение крови кислородом |
| MRC | - Medical Research Council |
| KDIGO | - kidney disease: Improving Global Outcomes |
| PI | - пульсационный индекс |

Формат бумаги 60х90/16. Бумага офс. Печать офс. Объем 1,0 п.л.

Тираж 100 экз. Заказ 217.

г. Бишкек, ул. Орозбекова 44, Печатный Дом «АлтынТамга»