

УДК 611.24.

©А. І. Гоженко¹, Т. М. Горбенко²ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту"¹, м. Одеса
Військово-медичний клінічний центр Південного Регіону², м. Одеса**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗАПАЛЕННЯ ТА ГИПОКСІЇ І ЇХ ВПЛИВ НА АЗОТОВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗАПАЛЕННЯ ТА ГИПОКСІЇ І ЇХ ВПЛИВ НА АЗОТОВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ – У статті досліджено особливості патогенезу порушення функції нирок у хворих із ХОЗЛ. Обстежено 121 чоловіка з різними стадіями бронхіальної обструкції при ХОЗЛ. Підтверджено наявність персистуючої гіпоксії при ХОЗЛ та її прямиї зв'язок з активністю запалення. Як маркери запалення відмічені лейкоцитоз, збільшення швидкості осідання лейкоцитів та підвищення рівня СРБ. Відзначено, що при загостренні ХОЗЛ спостерігається порушення азотовидільної функції нирок, яка проявлялась креатинемією в окремих осіб, та зниженням фільтраційної функції нирок, з достовірним зниженням кліренсу креатиніну. В проведеному кореляційному аналізі відмічено слабкий прямиї кореляційний зв'язок між СРБ та рівнем креатиніну і слабкий зворотний кореляційний зв'язок між SpO₂ та рівнем креатиніну. При дослідженні фільтраційної функції нирок перевагу віддавали кліренсу креатиніну порівняно з розрахунковими методами визначення ШКФ. Основним патогенетичним чинником порушення функції нирок вважають гіпоксію, однак не виключають і інші механізми пошкодження нирок. Так, при загостренні ХОЗЛ з тривалою і високою активністю запалення, при зниженні SpO₂ < 88 %, вказують на можливість зменшення кровотоку в нирках за рахунок вторинного ішемічного пошкодження та гіперфільтрації.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ГИПОКСИИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА АЗОТОВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ – В статье исследованы особенности патогенеза нарушения функции почек у больных ХОБЛ. Обследовано 121 мужчин с различными стадиями бронхиальной обструкции при ХОБЛ. Отмечено, что при обострении ХОБЛ наблюдается нарушение азотовыделительной функции почек, которая проявлялась креатинемией у отдельных лиц, и снижением фильтрационной функции почек с достоверным снижением клиренса креатинина. В проведенном корреляционном анализе отмечены слабая прямая корреляционная связь между СРБ и уровнем креатинина, а также слабая обратная корреляционная связь между SpO₂ и уровнем креатинина. При исследовании фильтрационной функции почек преимущество отдано клиренсу креатинина, в сравнение с расчетными методами определения СКФ. Основным патогенетическим фактором нарушение функции почек считают гипоксию, однако не исключают и другие механизмы повреждения почек. Так, при обострении ХОБЛ с длительной и высокой активностью воспаления, при снижении SpO₂ < 88 %, указывают на возможность уменьшения кровотока в почках за счет вторичного ишемического повреждения и гиперфильтрации.

RELATIONSHIP OF INFLAMMATION AND HYPOXIA AND THEIR IMPACT ON THE ALLOCATION OF NITROGEN-CONTAINING SUBSTANCES BY THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY OBSTRUCTIVE DISEASE – In the article the features of the pathogenesis of renal dysfunction in patients with COPD. Confirmed the presence of persistent hypoxia in patients with COPD, and its direct relation to the activity of inflammation. As markers of inflammation marked leukocytosis, increased sedimentation rate, white blood cells and increase the level of CRP. It is noted that when exacerbations of COPD there is disruption of release of nitrogenous substances kidney and decreased

filtration function of the kidney. In a correlational analysis of marked weak direct correlation between CRP and creatinine levels and a weak inverse correlation between Sp O₂ and creatinine levels. When studying renal filtration function, an advantage is given in creatinine clearance as compared with computational methods determine GFR. The main pathogenic factor renal dysfunction is hypoxia that, in turn, depends not only on the stage of the disease, but also on the intensity of manifestations of inflammation.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, швидкість клубочкової фільтрації, креатинін, С-реактивний білок, гіпоксія.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, скорость клубочковой фильтрации, креатинин, С-реактивный белок, гипоксия.

Key words: chronic obstructive disease, glomerular filtration rate, creatinine, C-reactive protein, hypoxia.

ВСТУП Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одна із провідних причин захворюваності й смертності в усьому світі, яка призводить до суттєвих економічних і соціальних втрат, причому рівень їх зростає [1–4]. Розповсюдження ХОЗЛ в Україні та країнах СНД досягло рівня ішемічної хвороби серця і гіпертонічної хвороби й становить від 9,5 до 13,6 % населення у віці від 15 до 64 років [2].

Основну складову патогенезу ХОЗЛ займає: запалення, яке має вигляд патологічно посиленої запальної відповіді дихальних шляхів на тривало діючі подразнювальні фактори. Механізми такого посилення, поки що до кінця не досліджені, але можуть бути генетично зумовлені [7, 8]. У ряді випадків ХОЗЛ виникає в осіб, які не курять. Причина цього невідома. На сьогодні достатньо висвітлено роль маркерів та медіаторів запалення (фібриногену, серомукоїду, С-реактивного білка (СРБ), фактора некрозу пухлини- α), які є традиційними факторами ризику не лише бронхолегеневих захворювань та їх ускладнень, а й захворювань нирок. СРБ відіграє головну роль не тільки в атерогенезі та атеротромбозі і є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань, кардіоваскулярної смертності, його рівні корелюють з частотою екстрасистолії, гіпертрофією правого шлуночка, варіабельністю ритму серця і збільшенням симпатичного тону при ХОЗЛ, навіть без коморбідної ІХС [6, 9–11]. СРБ є показником тривалості запального процесу в легенях і незамінним прогностичним критерієм у пацієнтів із ХОЗЛ як з метою зниження загострень, так і збільшення тривалості життя та покращення його якості на тривалий термін [5, 12–14]. СРБ робить значний внесок у розвиток коморбідності [15]. Будучи обов'язковим компонентом запалення, СРБ збільшує продукцію прозапальних цитокінів, стимулює синтез інтерлейкіну-6 і ендотеліну-1, активує комплемент, захоплює ліпопротеїнів низької щільності макрофагами, сприяє адгезії лейкоцитів до васкулярного ендотелію і підсилює експресію молекул

адгезії і хемотаксису. Крім того, підвищення рівня СРБ асоціюється як з надмірною масою тіла, що має місце при бронхіальному варіанті ХОЗЛ, так і з розвитком кахексії, що спостерігається переважно при емфізематозному варіанті захворювання.

При цьому в переглянутій нами літературі не знайшлося даних щодо кількісної характеристики СРБ залежно від стадії ХОЗЛ в осіб похилого й старечого віку, його ролі в дисфункції нирок.

Циркулюючі у крові медіатори запалення можуть провокувати розвиток або ускладнювати перебіг супутніх захворювань [17, 20, 21]. У ряді робіт відмічається погіршення перебігу захворювань серцево-судинної системи на тлі ХОЗЛ [16, 18, 19] та прискорене прогресування хронічної хвороби нирок у хворих з гломерулонефритом [23].

Поєднання хронічної обструктивної хвороби легень і захворювань сечостатевої системи складає, за даними різних авторів, від 32 [27,] до 47,3 % [27, 22–24]. Водночас частота змін нирок у хворих на ХОЗЛ, за секційними даними, становить 60,5 % [26]. До ймовірних причин поєднання патології легень та нирок можна віднести генетичну схильність і тютюнокуріння як найбільш агресивний чинник ризику [25, 26, 28, 29], а також високу чутливість епітелію ниркових каналців до гіпоксемії [22].

Метою роботи стало дослідити та проаналізувати взаємозв'язок запалення та гіпоксії та їх вплив на азотвидільну функцію нирок і швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Клінічні дослідження проводили на базі пульмонологічного відділення Військово-медичного клінічного центру Південного Регіону (м. Одеса) та ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту" (м. Одеса).

Обстежено 121 чоловіка, із них 91 – з ХОЗЛ (II–IV стадії, відповідно другої–четвертої груп) і 30 – контрольної групи без порушення функції зовнішнього дихання. Середній вік сягав (73,2±3,6) року, стаж куріння від 18 до 58 пачко-років.

Діагноз ХОЗЛ був встановлений відповідно до критеріїв GOLD (2011 р.) [5] і наказу МОЗ України № 555 (2013 р.) [12].

Критерії включення:

- підтверджений діагноз;
- не менш ніж два загострення ХОЗЛ за останні 2 роки;
- об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) <80 %;

Критерії виключення:

- онкологічні хворі;
- гематологічні хворі;

- декомпенсація хронічних захворювань, окрім ХОЗЛ;
- гострі захворювання;
- хворі із встановленою раніше патологією нирок, печінки;

- хворі з психічними захворюваннями;
- хворі з гострими порушеннями мозкового кровообігу та гострими серцево-судинними катастрофами протягом останнього року.

Усі обстежені дали письмову згоду на проведення клінічного дослідження.

Усім хворим визначали функцію зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографа WinspiroPRO (Jaeger, Німеччина), аналізували рівень ОФВ₁, форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), відношення ОФВ₁/ФЖЄЛ₁, проводили тест на зворотність бронхіальної обструкції з β₂-агоністом короткої дії (400 мкг салбутамолу). Ступінь тютюнового навантаження встановлювали за даними, отриманими при опитуванні (індекс пачко-років). Вимірювали рівень кисневої сатурації крові (SpO₂) за допомогою пульсоксиметра (Nonin 9000, США). Досліджували загальний аналіз крові. Визначали концентрацію креатиніну в крові. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) калькулятором СКД-ЕРІ.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували програму Microsoft Office Excel, StatPlus 2009 Professional 5.8.4 з визначенням середньої арифметичної, стандартної похибки, t-критерію Стьюдента. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Усі групи були порівнянні за тривалістю ХОЗЛ, кількістю загострень на рік, основними показниками, що характеризують ФЗД.

Як на маркери запалення звертали увагу на кількість лейкоцитів і швидкість осідання еритроцитів при дослідженні загального аналізу крові та СРБ (табл. 1). При загостренні ХОЗЛ відмічено достовірне зростання як швидкості осідання еритроцитів, так і збільшення кількості лейкоцитів, що підтверджує роль нейтрофільного запалення при ХОЗЛ.

У біохімічному аналізі крові відмічали достовірне (p<0,005) зростання СРБ. Так, у другій групі він становив (4,18±1,7) мг/мл, в третій групі – (6,7±1,1) мг/мл; в четвертій групі – (8,7±1,7) мг/мл. Відмічали зворотний кореляційний зв'язок між СРБ та показником SpO₂ в усіх хворих на ХОЗЛ, так, коефіцієнт кореляції в другій групі складав r=0,1, у третій групі – r=0,2, в четвертій групі – r=0,6. Це підтверджує роль запалення в розвитку гіпоксії та пояснює її персистуючий характер. У фазі ремісії у хворих із ХОЗЛ навіть на останній стадії

Таблиця 1. Лабораторна характеристика хворих по групах

Показник	Перша група	Друга група	Третя група	Четверта група
Кількість	30	40	39	12
Лейкоцити до лікування (M±m), Т/л	7,22 (0,3)	7,6 (0,5) ##	7,7 (0,4) ##	8,4 (1,1) #
ШОЕ (M±m), мм/год	13,7 (1,5)	17,3 (1,6) *	16,3 (1,7) **	20,7 (3,1) **
СРБ (M±m), мг/мл	0,76 (0,4)	4,18 (1,7) #	6,7 (1,1) **	8,7 (1,7) **
SpO ₂ при загостренні, (M±m), %	97,9 (0,1)	94,4 (0,4) ##	92,6 (0,9) #	91,8 (0,8) **
SpO ₂ в ремісії, (M±m), %	98,1 (0,1)	97,2 (0,3) ##	95,7 (0,4) **	95 (0,5) ##

Примітки: 1) * – статистично значимі відмінності (p<0,001);

2) ** – статистично значимі відмінності (p<0,005);

3) # – статистично значимі відмінності (p<0,01);

4) ## – статистично значимі відмінності (p<0,05).

захворювання критичного зниження SpO_2 не відмічається, і навпаки, при загостренні захворювання з'являються виражені прояви гіпоксії з розвитком поліорганного пошкодження. Окрім того, відмічено зростання кількості СРБ залежно від стадії захворювання. Це вказує на прогресування запалення і, як наслідок, більш тяжкі гіпоксичні порушення на пізніх стадіях ХОЗЛ (табл. 2).

Вміст креатиніну в сироватці крові в середньому не відрізнявся від контрольної групи. Однак при індивідуальному аналізі перевищення нормативів виявлено в другій групі у 8 чоловік (20 %), де зростання креатиніну було майже вдвічі; в третій групі – у 6 чоловік (15 %) з показником креатиніну до 0,168 ммоль/л; в четвертій групі – у 3 чоловік (25 %) з креатиніном до 0,138 ммоль/л, що дає підставу думати про

порушення азотовидільної функції нирок у хворих на ХОЗЛ при загостренні. Проведений кореляційний аналіз між SpO_2 та рівнем креатиніну крові вказує на достовірний, хоч і слабкий, від -0,1 до -0,3, зворотний кореляційний зв'язок. Кореляційний аналіз між СРБ і креатиніном крові, навпаки, мав прямий кореляційний зв'язок та у хворих з другої, третьої груп був не достовірний, на відміну від четвертої групи. Що дає підставу припустити більш важливу роль гіпоксії в порушенні функції азотовиділення.

У пробі Реберга середні показники кліренсу креатиніну у хворих на ХОЗЛ були достовірно ($p < 0,05$) нижчі, порівняно з контрольною групою, так, кліренс креатиніну в першій групі становив ($130 \pm 15,6$) мл/хв, тоді як в другій групі – ($99,5 \pm 10,4$) мл/хв, у третій групі – ($90,1 \pm 8,6$) мл/хв, в четвертій групі – ($102 \pm 10,8$) мл/хв (рис. 1).

Таблиця 2. Характеристика функціонального стану нирок у хворих із ХОЗЛ по групах

Показник	Перша група	Друга група	Третя група	Четверта група
Кількість	30	40	39	12
ШКФ ($M \pm m$), мл/хв	71,3 (2,5)	69,2 (4,8)	61,7 (2,3)	77,6 (4,7)
Креатинін крові ($M \pm m$), ммоль/л	0,099 (0,02)	0,1 (0,02)	0,093 (0,05)	0,086 (0,04)
Кліренс креатиніну в пробі Реберга ($M \pm m$), мл/хв	130 (15,6)	99,5 (10,4) #	90,1 (8,6) #	102 (10,8) #

Примітки: 1) # – статистично значимі відмінності ($p < 0,05$);

2) ## – статистично значимі відмінності ($p < 0,01$).



Рис. 1. Індивідуальний аналіз кліренсу креатиніну.

У проведеному нами дослідженні встановлено зниження клубочкової фільтрації за кліренсом креатиніну, яке більш виражене в чоловіків з ХОЗЛ, однак у 7 % чоловіків похилого віку також відмічено зниження КФ, що підтверджує вікову залежність.

Оцінка середніх показників канальцевої реабсорбції достовірно порівняно з контрольною групою, не відрізнялась ($p > 0,05$), що підтверджує збереження реабсорбції в даній категорії хворих.

Оцінка ШКФ, проведена калькулятором СКД-EPI, за середніми показниками не дала достовірної відмінності ($p > 0,05$), порівняно з контрольною групою, що дає підстави у хворих з ХОЗЛ використовувати стандартну пробу Реберга для розрахунку показника ШКФ.

Зміни, які відбуваються у нирках, враховуючи персистуючу гіпоксію та запалення, ідуть шляхом гіпок-

сичного механізму [30]. Однак не виключені й інші механізми пошкодження нирок. Якщо загострення ХОЗЛ тривале, з високим ступенем запалення, та значна гіпоксія, зниження $SpO_2 < 88$ %, зменшення кровотоку в нирці призводить до вторинного ішемічного пошкодження та гіперфільтрації. Саме це ми й спостерігали у хворих на ХОЗЛ.

ВИСНОВКИ 1. При загостренні ХОЗЛ у хворих спостерігається порушення азотовидільної та зниження фільтраційної функції нирок.

2. Основним патогенетичним чинником, що сприяє порушенню функції нирок, слід вважати гіпоксію, яка у хворих похилого віку з ХОЗЛ проявляється зниженням сатурації кисню, носить персистуючий характер, залежить не тільки від стадії захворювання, а й від інтенсивності прояву запалення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фещенко Ю. И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 6–8.
2. Перцева Т. А. Эпидемиология и диагностика хронического обструктивного заболевания легких / Т. А. Перцева // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 20.
3. Фещенко Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2 – С. 6.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2011) [Electronic resources]. – Available from URL : <http://www.goldcopd.com>
5. Sin D. D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality / D. D. Sin, S. F. Man // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 8–11.
6. MMP12, lung function, and COPD in high_risk populations / G. M. Hunninghake, M. H. Cho, Y. Tesfaigzi [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 361, № 2. – P. 599–608.
7. The COPD genetic association compendium : a comprehensive online database of COPD genetic associations / P. J. Castaldi, M. H. Cho, M. Cohn [et al.] // Human molecular genetics. – 2010. – Vol. 19. – P. 526 –534.
8. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких / И. В. Тихонова, А. В. Танканга, Н. И. Косякова [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 57–61.
9. Поляков А. Е. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца / А. Е. Поляков, В. В. Шишкин // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 1. – С. 14–17.
10. Wouters E. F. M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein / E. F. M. Wouters // The European Respiratory Journal. – 2006. – Vol. 27. – P. 877–879.
11. Gan W. Q. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation / W. Q. Gan, S. F. Paul Man, D. D. Sin // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 558–564.
12. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis / L. Lind // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 169. – P. 203–214.
13. Мостовой Ю. М. ХОЗЛ. Системные эффекты и их профилактики / Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 22–23.
14. Климчук А. П. Міждисциплінарні аспекти діагностики та лікування ХОЗЛ / А. П. Климчук // Здоров'я України. – 2009. – № 18. – С. 8.
15. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects / P. R. Burgel, P. Nesme-Meyer, P. Chanez [et al.] // Chest. – 2009. – Vol. 135, № 4. – P. 975–982.
16. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD / S. Spencer, P. M. Calverley, P. S. Burge, P. W. Jones // The European Respiratory Journal. – 2004. – Vol. 23, № 5. – P. 698–702.
17. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. G. N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // The European Respiratory Journal. – 2003. – Vol. 21. – P. 347–360.
18. Антонова А. В. Диагностическое значение PAPP-A и маркеров воспаления при остром коронарном синдроме / А. В. Антонова, А. О. Шевченко, Е. В. Кочетова // Вестник РГМУ. – 2005. – Вып. 42. – С. 3–5.
19. Тареева И. Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита / И. Е. Тареева // Терапевтический архив. – 1996. – № 6. – С. 5–10.
20. Терещенко С. Н. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста / С. Н. Терещенко, И. В. Демидова // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 5. – С. 251–256.
21. Шойхет Я. Н. Патология мочеполовой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / Я. Н. Шойхет, Е. Б. Клестер // Клиническая медицина. – 2008. – № 10. – С. 23–28.
22. Арутюнов Г. П. Оценка почечной функции, степени поражения клубочкового аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек у больных с гипертонической болезнью / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова, А. В. Соколова // Клиническая нефрология. – 2011. – № 6. – С. 16–24.
23. Иванова Д. А. Кардиоренальные взаимоотношения в диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / Д. А. Иванова. – Волгоград, 2011. – 38 с.
24. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population / J. M. Halimi, B. Giraudeau, S. Vol [et al.] // Kidney International. – 2000. – Vol. 58. – P. 1285–1292.
25. Шишкин А. Н. Курение и почечная патология / А. Н. Шишкин // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2004. – № 4. – С. 112–116.
26. Джеймс А. Шейман. Патология почек / Джеймс А. Шейман. – СПб., 2001. – 205 с.
27. Клиническое значение показателя оксида азота у больных с хроническим гломерулонефритом / О. Д. Барбараш, В. Ю. Павлова, Ю. Л. Чеснокова [и др.] // Клиническая медицина. – 2007. – № 5. – С. 57–61.
28. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis / L. Lind // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 169. – P. 203–214.
29. The Relationship Between Pulmonary Emphysema and Kidney Function in Smokers Emphysema and Kidney Function / D. Chandra [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 142, № 3. – С. 655–662.
30. Гоженко А. И. Патология почек. От эксперимента к клинике / А. И. Гоженко. – Одесса, 2013. – 44 с.

Отримано 03.07.14