

Порушення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II–III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії

С. Я. Доценко^{ІD}^{E,F}, Л. С. Акімова^{ІD}^{*A,B,C,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити стан функціонального ниркового резерву у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II–III стадії (ХОЗЛ) та гіпертонічну хворобу II стадії (ГХ).

Матеріали і методи. Обстежено 60 хворих, яких поділили на 3 клінічні групи: 1 група – 15 пацієнтів із ГХ II стадії (середній вік – 52,87 ± 1,36 року; співвідношення чоловіки / жінки – 73,33 % / 26,67 %); 2 група – 15 хворих на ХОЗЛ II–III стадії (середній вік – 48,01 ± 2,75 року; співвідношення чоловіки / жінки – 86,67 % / 13,33 %); 3 група – 30 пацієнтів із ХОЗЛ II–III стадії в коморбідності з ГХ II стадії з I–III ступенем артеріальної гіпертензії (23 чоловіки і 7 жінок, середній вік – 57,49 ± 2,39 року) без ознак клінічно значущої іншої супутньої патології, крім того, вони не одержували систематичної антигіпертензивної терапії. Усі групи зіставні за статтю учасників і демографічними показниками. За результатами комплексного клініко-лабораторного й інструментального досліджень, у цих пацієнтів не виявлено даних щодо клінічно значущого захворювання нирок.

Результати. Функціональний нирковий резерв (ФНР) у хворих на ХОЗЛ + ГХ достовірно нижчий у 3,79 раза ($p < 0,05$) порівняно з практично здоровими особами, а базальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у цих групах вірогідно не відрізнялася. У групі пацієнтів із монопатологією, зокрема ГХ, рівень ФНР у 2,11 раза ($p < 0,05$) нижчий, ніж у групі контролю. У разі коморбідності ХОЗЛ і ГХ у майже 5/6 хворих виявлено ознаки ренальної дисфункції, зокрема порушення резервної здатності нирок пропорційно збільшувати ШКФ; це свідчить про прогресування процесів гіперфільтрації в нефронах. За критерієм згоди Пірсона, у пацієнтів із ХОЗЛ на тлі ГХ у нижньому квартилі показника ФНР достовірно частіше реєстрували несприятливі порушення респіраторної функції легень (зниження індексу Тіффно – $\chi^2 = 6,13$, $p = 0,013$), а також кейси поєднання мікроальбумінурії з елевацією васкулярної резистивності судин русла міждольових гілок (РІМГНА > 1,05 ум. од.; $\chi^2 = 13,64$, $p < 0,001$). Це свідчить про можливу паралельність певних патологічних процесів у механізмах порушення ауторегуляторних механізмів клубочкової фільтрації при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Висновки. У пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ II стадії та ХОЗЛ II–III стадії прогресування ознак інтрагломерулярної гіпертензії та гіперфільтрації асоціюється з виразнішими клінічними симптомами та ступенем навантаження тиском за результатами добового моніторингу артеріального тиску. Це свідчить про наявність статистично достовірних кореляційних зв'язків між значеннями ФНР, з одного боку, та показниками САТ-тесту й ІПГСАТдн ($r = +0,55$ та $-0,63$, $p < 0,05$ для усіх випадків), з іншого, підтверджуючи важливий зв'язок між порушенням процесів внутрішньоренальної гемодинаміки та окремими прогностичними факторами при ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, функціональний нирковий резерв, швидкість клубочкової фільтрації, креатинін, сечовина.

Запорізький медичний журнал.
2025. Т. 27, № 1(148).
С. 31-37

*E-mail:

lilia312www@gmail.com

Impairment of renal reserve filtration capacity in stage II–III chronic obstructive pulmonary disease under conditions of syntropy with stage II essential hypertension

S. Ya. Dotsenko, L. S. Akimova

The aim of the study: to examine the state of functional renal reserve in patients with stage II–III chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and stage II essential hypertension (EH).

Materials and methods. 60 patients were examined and divided into 3 clinical groups: group 1 – 15 patients with stage II EH (mean age 52.87 ± 1.36 years; male / female ratio 73.33 % / 26.67 %); group 2 – 15 patients with stage III–III COPD (mean age 48.01 ± 2.75 years; male / female ratio 86.67 % / 13.33 %); group 3 – 30 patients with stage II–III COPD and comorbid stage II EH with arterial hypertension stage I–III (23 men and 7 women, mean age 57.49 ± 2.39 years), without evidence for another clinically significant concomitant pathology and who did not receive regular antihypertensive therapy. All the groups were comparable in sex distribution and demographic parameters. Data indicating the presence of clinically significant kidney disease in these individuals was not revealed by comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination results.

Results. Functional renal reserve (FRR) in patients with COPD + EH was significantly lower by 3.79 times ($p < 0.05$) compared to that in otherwise healthy individuals, while the basal glomerular filtration rate (GFR) did not differ significantly between these groups. In EH monopathology, the FRR level was 2.11 times ($p < 0.05$) lower than that in the control group. In COPD comorbid with EH, almost 5/6 patients showed signs of renal dysfunction in the form of impaired renal reserve ability to proportionally increase GFR, indicating the progression of nephron hyperfiltration processes. According to the Pearson's chi-squared test, adverse disorders of pulmonary respiratory function were significantly more common (decreased Tiffeneau index ($\chi^2 = 6.13$, $p = 0.013$)) as well as cases of microalbuminuria combined with elevated renal interlobar artery resistance (RI ILRA > 1.05 RU) ($\chi^2 = 13.64$, $p < 0.001$) in COPD patients with EH in the lower quartile of the FRR index, indicating the possible parallelism in certain pathological processes and abnormal autoregulatory mechanisms of glomerular filtration in combination of COPD and EH.

Keywords:

essential hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, functional renal reserve, glomerular filtration rate, creatinine, urea.

Zaporozhye
Medical Journal.
2025;27(1):31-37

Conclusions. In patients with comorbid stage II–III COPD and stage II EH, manifestations of intraglomerular hypertension and hyperfiltration progression are associated with more severe clinical symptoms and the degree of “pressure load” according to the results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, as evidenced by the presence of statistically significant correlations between FFR values, on the one hand, and the COPD Assessment Test scores and daytime systolic blood pressure load index ($r = +0.55$ and -0.63 , $p < 0.05$ for all cases), on the other, confirming important relationships between impaired intrarenal hemodynamic processes and some prognostic factors in COPD combined with EH.

За останні десятиліття очікувана тривалість життя різко зросла. Старіння населення та поширення неінфекційних захворювань призводять до швидкого зростання кількості людей із різними захворюваннями [1]. Мультиморбідність, яку визначають як співіснування двох і більше хронічних захворювань в однієї людини, має відповідний вплив на клінічну практику, прогноз захворювання та витрати на національну систему охорони здоров'я [2].

Есенціальна артеріальна гіпертензія (АГ) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) належать до переліку найпоширеніших хронічних захворювань у всьому світі, спричиняють понад 8 і 3 мільйони смертей на рік відповідно; крім того, ці патології – дві основні причини смерті в промислово розвинутих країнах. Обидва захворювання часто діагностують в одного пацієнта, оскільки вони мають спільні фактори ризику, що мультиплікативно спричиняють розвиток легеневої і серцево-судинних захворювань [3]. Відомо, що гіпертонічна хвороба (ГХ) є найчастішою супутньою патологією при ХОЗЛ, яку виявляють у понад 50 % пацієнтів. Разом із тим, дані про поширеність респіраторного захворювання у пацієнтів із ГХ доволі обмежені, особливо в контексті розвитку ренальної дисфункції в умовах такої коморбідної патології. ХОЗЛ досі залишається недостатньо діагностованим хронічним захворюванням, незважаючи на його значущий вплив на серцево-судинні захворювання і смертність. Отже, прогностичне значення ХОЗЛ у пацієнтів з АГ, особливо щодо виникнення порушень ниркових функцій, потребує продовження вивчення [4].

ХОЗЛ є результатом складної взаємодії між генетичною сприйнятливістю та впливом подразників довкілля, включаючи тютюновий дим і забруднення повітря. В умовах розвитку патології ХОЗЛ визначають хронічне обмеження повітряного потоку, запалення та ремоделювання легень. Найкращий спосіб зменшити поширеність ХОЗЛ – контролювати фактори ризику. Хоча підтверджено, що куріння є важливою детермінантою захворювання, інші змінні можуть спричиняти його розвиток, а певні супутні захворювання зумовлюють збільшення загального ступеня тяжкості, призводячи до збільшення медичного та фінансового тягаря для суспільства. Через старіння населення у багатьох розвинутих країнах збільшується кількість пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ, які мають кілька супутніх захворювань; разом із тим відбувається складна взаємодія захворювань, що прогресують і врешті призводять до інвалідності та навіть смерті [5].

В Україні поширеність ХОЗЛ визначають на рівні 3000 випадків на 100 000 населення, вона щороку зростає на 8 %. Пік захворюваності припадає на вік 55–65 років. Нині у світі майже 328 млн осіб хворіють на ХОЗЛ, і його поширеність серед осіб віком понад 40 років сягає 10 % [6]. У країнах Європи витрати на надання медичної допомоги хворим на респіраторні хвороби становлять

майже 6 % бюджету охорони здоров'я, а 28 % цих витрат спричинені мультиморбідністю ХОЗЛ.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародних нефрологічних організацій і товариств, кількість хворих із захворюваннями нирок сьогодні становить 10 % населення планети. В Україні облікують майже 35 тисяч пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) III–V стадій, які поступово прогресують до термінальної стадії; ці хворі стають у чергу на гемодіаліз. Зауважимо, що 90 % українців на гемодіалізі – віком менше ніж 64 роки [7]. Зазначимо також, що виникнення навіть субклінічних ознак порушення функції нирок істотно підвищує ризик розвитку не лише ХХН, але й кардіоваскулярних ускладнень [2,6].

Нирки відіграють важливу роль у регуляції артеріального тиску (АТ), оскільки вона визначає позаклітинний об'єм. Крім того, нирковий перфузійний тиск регулює артеріальний кровообіг і АТ. Перфузійний тиск ниркової артерії безпосередньо регулює екскрецію натрію та впливає на активність різних вазоактивних систем, як-от ренін-ангіотензин-альдостеронової. АГ взаємопов'язана із захворюваннями нирок, є основним фактором ризику ураження нирок, і результатом власне ренальної дисфункції.

NO – ключовий медіатор фізіології нирок і регуляції АТ. Дефіцит NO є поширеним механізмом, що спричиняє ураження нирок. Крім того, нирка є органом, багатим на ацетильовані лізини, що містяться у понад 2000 унікальних гістонових і негістонових білків, тому є мішенню для епігенетичного програмування [8].

Частота ХХН зростає з віком у пацієнтів із ХОЗЛ незалежно від статі та супутніх захворювань. Разом із тим, при стратифікації за статтю та віком дослідники виявили, що жінки віком 60–69 років із ХОЗЛ мали найвищий ризик ХХН порівняно з хворими інших вікових груп. Дослідження, що включало репрезентативну національну вибірку дорослих, які не перебували в лікувальних закладах, показало: поширеність ХХН різко зростає з віком. Дані свідчать про вищу смертність від усіх причин ще до розвитку ХХН у пацієнтів із ХОЗЛ віком понад 70 років, а найвищу частоту ХХН зафіксовано в осіб віком від 60 до 69 років. Висока частота ХХН у людей похилого віку може свідчити про наявність інших вікових факторів ризику ХХН (наприклад, гіпертонії та діабету) у загальній популяції та пацієнтів із ХОЗЛ. В іншому випадку розвиток ХХН в осіб старших вікових груп може бути наслідком пов'язаного з віком зниження функції нирок, що не можна пояснити іншими відомими факторами ризику [9].

Визначено кілька можливих причин для розмежування зв'язку між ХОЗЛ і ураженням нирок. По-перше, пацієнти з ХОЗЛ можуть мати низку факторів ризику (куріння, атеросклероз, АГ), що спричиняють порушення функціонального статусу нирок. У попередніх дослідженнях показано, що пацієнти з апное вві сні мають підви-

щену імовірність виникнення ХХН незалежно від того, чи відповідають вони критеріям діабету або гіпертонії.

Відомо, що запальний цитокін – фактор некрозу пухлини-альфа визначено як ключовий медіатор атеросклерозу, а трансформувальний фактор росту (TGF- β , Transforming Growth Factor Beta) асоційований із прогресуванням ХОЗЛ у пацієнтів з атеросклерозом і ХОЗЛ. Під час перебігу ХОЗЛ також визначали атеросклеротичні зміни. Вважають, що ці цитокіни опосередковують патогенез ХОЗЛ і ХХН. Імовірно, нирки можуть бути пошкоджені через ураження кровоносних судин запальним процесом, і це підвищує ризик розвитку ХХН [10]. ХОЗЛ асоційоване із підвищеним ризиком ураження нирок, особливо в пацієнтів із гіпоксемією та нирково-ендокринними механізмами, а гіпоксія тканин і ригідність судин відіграють важливу роль у патофізіології.

Отже, ХОЗЛ може бути пов'язане із захворюванням нирок, а запалення та супутні фактори ризику можуть спричинити цей патогенез. Молекулярний механізм ХОЗЛ, ГХ і порушення функції нирок потребує продовження вивчення, щоб детальніше з'ясувати шляхи розвитку. Крім того, для вивчення причинно-наслідкового зв'язку необхідні проспективні дослідження з більшою тривалістю спостереження та відповідними когортами пацієнтів.

Поєднання ХОЗЛ і ГХ також часто ускладнює провадження лікувально-профілактичних заходів. У доступній фаховій літературі досі є обмежена кількість клінічних досліджень, що спрямовані на визначення тактики лікування гіпертензії при бронхообструктивних порушеннях. Тому сучасні рекомендації ґрунтуються на ретроспективних аналізах, думках експертів і клінічному досвіді лікарів. Показання та протипоказання для окремих груп препаратів, що використовують під час лікування пацієнтів із ХОЗЛ та супутньою гіпертензією, остаточно не вивчено. Крім того, у пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ і ГХ не з'ясовано роль порушення функціонального ниркового резерву (ФНР), традиційного маркера гіперфільтрації та інтрагломерулярної гіпертензії, що є універсальними механізмами формування нефропатії будь-якого ґенезу [2,5].

Мета роботи

Дослідити стан функціонального ниркового резерву у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II–III стадії та гіпертонічну хворобу II стадії.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 60 хворих, яких поділили на 3 клінічні групи: 1 група – 15 пацієнтів із ГХ II стадії (середній вік – $52,87 \pm 1,36$ року; співвідношення чоловіки / жінки – 73,33 % / 26,67 %); 2 група – 15 хворих на ХОЗЛ II–III стадії (середній вік – $48,01 \pm 2,75$ року; співвідношення чоловіки / жінки – 86,67 % / 13,33 %); 3 група – 30 пацієнтів із ХОЗЛ II–III стадії в коморбідності з ГХ II стадії з I–III ступенем артеріальної гіпертензії (23 чоловіки і 7 жінок, середній вік – $57,49 \pm 2,39$ року) без ознак клінічно значущої іншої супутньої патології, крім того, вони не одержували систематичної антигіпертензивної терапії. Усі групи зіставні за статтю учасників і демографічними

показниками. За результатами комплексного клініко-лабораторного й інструментального досліджень, у цих пацієнтів не виявлено даних щодо клінічно значущого захворювання нирок.

Скринінг хворих передбачав загальноклінічні (збір скарг, анамнезу захворювання, загального анамнезу, фізикальне обстеження) та спеціальні методи обстеження, зокрема оцінювання клінічних симптомів за допомогою опитувальників. Діагностику ХОЗЛ, визначення стадії та ступеня тяжкості здійснили за критеріями міжнародної програми «Глобальна ініціатива з ХОЗЛ» (GOLD, 2023 р.). Діагноз ГХ верифікували відповідно до рекомендацій ESH та Української асоціації кардіологів (2023 р.). Діагностика ГХ передбачала визначення стадії, ступеня та стратифікацію ризику кардіоваскулярних ускладнень. Дослідження функції зовнішнього дихання виконали за рекомендаціями Американського торакального та Європейського респіраторного товариства (ATS/ERS) на апараті «СПІРОКОМ», застосували програмне забезпечення, відповідно до рекомендацій; обстеження здійснили у положенні пацієнта сидячи. Усі хворі отримували традиційну терапію з персоналізованим підбором препаратів для лікування ХОЗЛ.

До контрольної групи залучено 20 практично здорових донорів, які не курили, зіставні за статтю, віком, індексом маси тіла. Критерії залучення здорових осіб – відсутність відповідних скарг, легневих і серцево-судинних захворювань в анамнезі, фізикальних даних, що підтверджують кардіореспіраторну патологію, порушень показників функції зовнішнього дихання і змін у легенях, за даними оглядової рентгенографії грудної клітки.

До початку дослідження одержали дозвіл Етичної комісії Запорізького державного медичко-фармацевтичного університету та письмову інформовану згоду на участь і виконання відповідних процедур за протоколом. Усі обстежені дали згоду на участь у дослідженні.

Пацієнтам здійснили добове моніторування АТ за допомогою апарата «CardioTens» («Meditech», Угорщина), оцінювали такі показники: середні значення систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ), середнього та пульсового АТ за добу (д), у денний (дн) і нічний (н) періоди, варіабельність САТ і ДАТ; навантаження тиском визначали за індексом часу (ІЧГ) та індексом площі (ІПГ) АГ. Добовий індекс (ДІ), що характеризує добовий ритм АТ, обраховували окремо для САТ і ДАТ.

Для оцінювання внутрішньоорганного кровообігу нирки виконали спектральну доплерографію, застосували конвексний мультичастотний датчик. Кровотік у ниркових артеріях визначали на рівні загального стовбура (ЗСНА), сегментарних (СГНА) і міждольових гілок ниркових артерій (МГНА) у спектральному доплерівському режимі, оцінюючи лінійні швидкісні показники. Крім того, використовували «майже кутонезалежні» показники периферичного судинного опору. Васкулярну резистивність ниркових судин обчислювали під час опрацювання доплерографічних кривих за стандартними формулами. Під час спектральної доплерографії вивчали форму доплерівської кривої, визначали пікову систолічну швидкість (V_{\max}), кінцеву діастолічну швидкість (V_{\min}), усереднену за часом максимальну швидкість ($V_{\text{ср.}}$) кровотоку, індекс резистентності (RI) та пульсаційний індекс (PI), систоло-діастолічне співвідношення (СДС),

середню за часом максимальну швидкість кровотоку (СШ) у магістральних і міждольових артеріях.

Дослідження внутрішньониркової гемодинаміки здійснили шляхом визначення ФНР, використали показники швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендogenous креатиніну до та через 2 години після перорального протеїнового навантаження в умовах адекватного водного режиму.

Усі біохімічні дослідження, зокрема і визначення альбумінурії, виконали в клініко-діагностичній лабораторії КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР.

Для визначення виразності клінічних симптомів і тяжкості перебігу ХОЗЛ застосували COPD Assessment Test (CAT тест, 8 запитань, кожний пункт оцінювали за п'ятибальною шкалою).

Нормальність розподілу даних аналізували за критерієм Shapiro–Wilk. Використали параметричні та, за необхідності, непараметричні методи аналізу даних. Результати наведено як середнє значення та стандартна помилка репрезентативності вибіркового середнього значення (95 % довірчий інтервал). Ступінь зв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісних шкалах, оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (за необхідності – рангової Спірмена). Окремі статистичні процедури й алгоритми реалізовано як спеціально створені макроси у відповідних програмах. Результати дослідження опрацювали, застосували програми SPSS 16, Microsoft Excel 2015 та Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JПZ804I382130ARCN10-J). Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Параметри функціонального стану нирок в обстежених пацієнтів наведено у *таблиці 1*. Встановили, що групи статистично значущо не відрізнялися за такими традиційними параметрами ниркової функції, як ШКФ за СКД-ЕРІ (крім групи ГХ + ХОЗЛ vs контрольна група, $\Delta 9,97$ %, $p < 0,05$), та показниками компонентів залишкового азоту (креатинін, сечовина). У результаті оцінювання ФНР шляхом визначення приросту ШКФ після пероральної навантажувальної проби загалом у групі з коморбідністю ХОЗЛ і ГХ встановили статистично значущі зміни порівняно з групою контролю.

Так, встановили, що ФНР у хворих на ХОЗЛ + ГХ достовірно нижчий у 3,79 раза ($p < 0,05$) порівняно з практично здоровими особами, а базальна ШКФ у цих групах вірогідно не відрізнялася. При монопатології ГХ рівень ФНР у 2,11 раза ($p < 0,05$) нижчий, ніж у групі контролю. Такий низький ФНР дав підстави зробити висновок, що нефрони у стані гіперфункції, і додаткова фізіологічна стимуляція екзогенним протеїном не призводить до відповідної елевації гломерулярної фільтрації.

Особливий науковий інтерес становлять результати оцінювання поширеності порушень ФНР залежно від групи. Виявилось, що у 60,0 % обстежених із ХОЗЛ ФНР визначено як збережений, у 26,67 % – як знижений, у 13,33 % хворих приріст стимульованої ШКФ не перевищував 5 % від вихідних даних (виснажений ФНР). У менше ніж 50 % хворих на ГХ зареєстровано збережений ФНР (46,67 %); в інших випадках різниця між базальною

та стимульованою ШКФ не перевищувала 10 %: у 5 осіб ФНР визначено як знижений, у 3 обстежених – виснажений. Серед пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ і ГХ ці дані зафіксовано у 16,67 %, 40,0 % та 43,33 % випадках, й у 7 хворих визначили майже відсутній ФНР або з негативними значеннями. Це свідчить про наявність інтрагломерулярної гіпертензії. Отже, можна констатувати, що при синтропії ХОЗЛ і ГХ тільки у 1/6 хворих не було ознак ренальної дисфункції – порушення резервної здатності нирок пропорційно збільшувати ШКФ. На підставі цих даних дійшли висновку, що процеси гіперфільтрації у нефронах не перебігали.

Зауважимо, що за критерієм згоди Пірсона у пацієнтів із ХОЗЛ на тлі ГХ у нижньому квартилі показника ФНР (менше ніж 3 %) достовірно частіше визначали несприятливі порушення респіраторної функції легень (зниження індексу Тіффно – $\chi^2 = 6,13$, $p = 0,013$), а також кейси поєднання мікроальбумінурії з елевацією васкулярної резистивності судин русла міждольових гілок (PI МГНА $> 1,05$ ум. од.; $\chi^2 = 13,64$, $p < 0,001$). Це свідчить про можливу паралельність певних патологічних процесів у механізмах порушення ауторегуляторних механізмів клубочкової фільтрації при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Виявили, що у пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ II стадії в поєднанні з ХОЗЛ II–III стадії прогресування ознак інтрагломерулярної гіпертензії асоціюється з більш вираженими клінічними симптомами та ступенем навантаження тиском, за результатами ДМАТ. Про це свідчать статистично достовірні кореляційні зв'язки між значеннями ФНР, з одного боку, та показниками САТ-тесту і ІПГСАТдн ($r = +0,55$ та $-0,63$, $p < 0,05$ в усіх випадках), з іншого, підтверджуючи важливий зв'язок порушення процесів внутрішньоренальної гемодинаміки з окремими прогностичними факторами при ГХ у поєднанні з ХОЗЛ. Це, ймовірно, можна пояснити взаємним потенціюванням патогенетичних механізмів розвитку традиційної ренальної дисфункції при ГХ (як органа-мішені) в умовах гіпоксії та цитокіново-інфламаторного дисбалансу при ХОЗЛ, що, кумулюючись, спричиняє швидше формування та прогресування нефропатії в цих хворих.

Обговорення

Популяція хворих на ХОЗЛ поступово зростає в усьому світі, і супутні захворювання, включаючи серцеву недостатність, ішемічну хворобу серця, рак легень, депресію чи тривожність, аритмію, нічне апное, гіпертензію та цукровий діабет, часто також визначають у цих пацієнтів. Крім того, хворі на ХОЗЛ мають вищий ризик розвитку ХХН. Загальнонаціональне когортне дослідження Тайванської національної бази даних досліджень медичного страхування (NHIRD) повідомило, що загальна частота ХХН вища в пацієнтів із ХОЗЛ (470,9 на 10 000 людино-років), ніж у пацієнтів без ХОЗЛ (287,52 на 10 000 людино-років). У корейському популяційному дослідженні встановлено, що ХХН може бути одним із факторів ризику ХОЗЛ. Повідомляли про підвищення ризику смертності серед пацієнтів із ХХН і ХОЗЛ – на 41 % [11].

Раннє виявлення та належне лікування ХХН, що прогресує, може сприяти покращенню віддалених

Таблиця 1. Показники функціонального статусу нирок у пацієнтів із ХОЗЛ на тлі ГХ та при монопатологіях

Показник, одиниці вимірювання	Обстежені хворі, n = 60			Контрольна група, n = 20
	Хворі на ГХ, n = 15	Хворі на ХОЗЛ, n = 15	Хворі на ГХ + ХОЗЛ, n = 30	
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв	90,49 ± 4,22 (82,05–98,94)	92,85 ± 5,53 (81,79–103,92)	88,94 ± 3,14 (82,67–95,22)*	98,79 ± 2,81 (93,18–104,42)
Креатинін сироватки, мкмоль/л	84,43 ± 3,57 (77,29–91,58)	82,06 ± 5,43 (71,21–92,91)	85,73 ± 2,78 (80,18–90,29)	80,05 ± 1,55 (76,96–83,14)
Сечовина сироватки, ммоль/л	5,31 ± 0,46 (4,39–6,22)	4,66 ± 0,37 (3,92–5,39)	5,37 ± 0,35 (4,66–6,08)	4,61 ± 0,36 (3,88–5,34)
Функціональний нирковий резерв, %	9,09 ± 1,50 (6,08–12,10)*.s	16,27 ± 2,22 (11,84–20,70)*	5,06 ± 1,39 (2,27–7,85)*.s	19,19 ± 1,63 (15,93–22,45)

*: p < 0,05 порівняно з практично здоровими особами; #: p < 0,05 порівняно з групою з монопатологією – ГХ; \$: p < 0,05 порівняно з групою з монопатологією – ХОЗЛ.

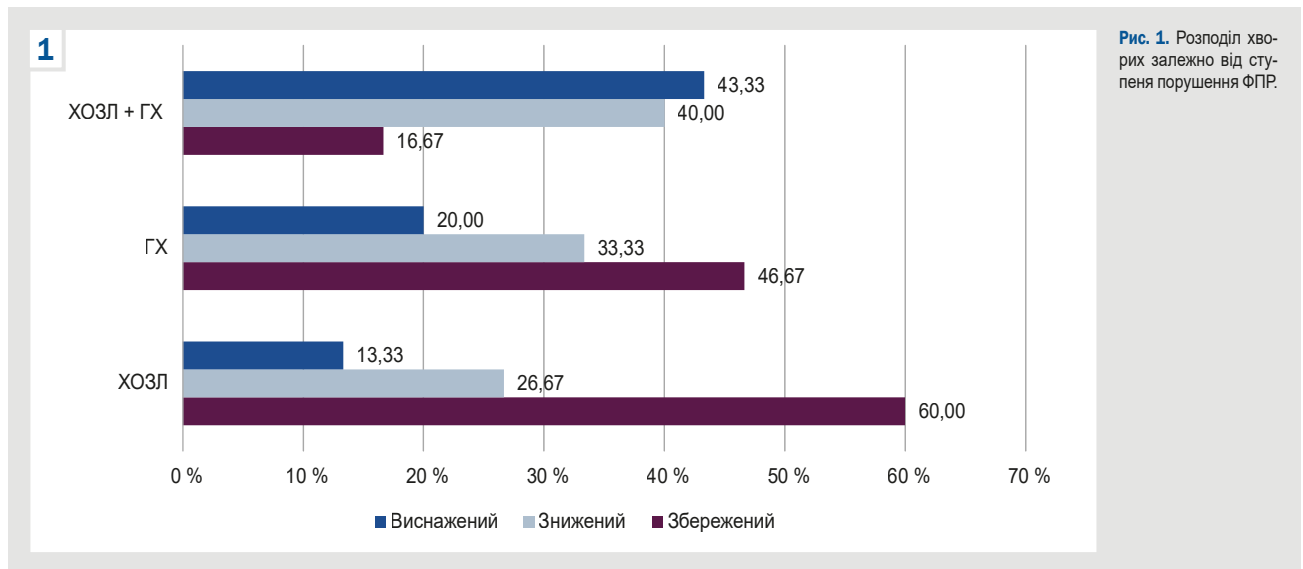


Рис. 1. Розподіл хворих залежно від ступеня порушення ФПР.

результатів та уповільненню погіршення функції нирок. Незважаючи на складний зв'язок між ХОЗЛ, ГХ і ХХН, про який відомо давно, інформація про вплив цієї коморбідності на ХХН, що прогресує, обмежена.

ХОЗЛ, ГХ і ХХН уражають багатьох пацієнтів. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, ХОЗЛ стане третьою основною причиною смертності в усьому світі до 2030 року. ХХН визначають як патологічний стан, коли порушення функції нирок, наприклад, протеїнурія або ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², зберігається протягом понад трьох місяців. Поширеність ХХН становить більше ніж 10 % населення в усьому світі. У 2011–2014 роках ХХН, що визначається аномаліями структури або функції нирок протягом більше ніж 3 місяців, уразила 14,8 % дорослого населення США [12].

Куріння сигарет і збільшення віку є факторами ризику розвитку і ХОЗЛ із ГХ, і ХХН; крім того, системне запалення як позалегеневий прояв ХОЗЛ потенційно підвищує ризик коморбідної ХХН. Ця комбінація ХОЗЛ і ХХН незалежно пов'язана з більшою поширеністю інших супутніх захворювань (особливо серцево-судинних) і підвищенням смертності. Показано, що наявність низки супутніх захворювань корелює з обмеженнями фізичної здатності у пацієнтів із ХОЗЛ. Серцево-судинна дисфункція – добре відомий предиктор обмеженої функціональної здатності та стану здоров'я [13]. Чи впливають ХХН і функція нирок на функціональні обмеження незалежно від встановлених серцево-судинних захворювань, досі не з'ясовано.

Незважаючи на клінічне значення ХОЗЛ і ГХ, кількість досліджень щодо їхнього взаємного зв'язку обмежена. Поширеність захворювання нирок при

ХОЗЛ становить від 20 % до 30%. Показано, що розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) і креатинін сироватки корелюють із тяжкістю емфіземи, яка виявлена під час комп'ютерної томографії, але не з тяжкістю обструкції повітряного потоку, визначеного за допомогою спірометрії. У когорті з 3371 пацієнта, яким виконали операцію на судинах, ХХН діагностовано у 27 % випадків, ХОЗЛ – у 39 %; поширеність ХОЗЛ зростала зі зниженням рШКФ. У віддаленому періоді спостережень помірний і тяжкий стан при ХОЗЛ асоціювався з підвищеною смертністю хворих на ХХН. Однак в іншому дослідженні не виявлено значущого зв'язку між обструкцією повітряного потоку та ХХН після поправки на необхідні змінні. Зауважимо, що в доступній фаховій літературі не виявлено праць щодо вивчення впливу ХОЗЛ у хворих на ХХН, зокрема на смерть і причини смерті [14].

Пацієнти з ХОЗЛ мають вищий ризик розвитку ХХН, ніж у загальній популяції. Вік, діабет, артеріальна гіпертензія та надмірна маса тіла є найпоширенішими факторами ризику нової ХХН. Патогенез ХХН включає атеросклеротичне ураження внаслідок активації прозапальних і прооксидантних шляхів, що призводить до патологічних змін у нирковій циркуляції. У цьому контексті інтерлейкін-6 (IL-6) є найвідомішим цитокином, який продукується легневими клітинами та досягає системного кровообігу, націлюється на інші органи, спричиняючи додаткові прозапальні ефекти.

Крім IL-6, слід брати до уваги й інтерлейкін-1β (IL-1β), інтерлейкін-8 (IL-8), інтерлейкін-10 (IL-10), фактор некрозу пухлини α (TNF-α) [15]. IL-6, IL-1, TNF-α та протеїн хемоатракції моноцитів (MCP-1) є важливими меді-

аторами, що можуть індукувати запальне пошкодження ниркових каналців через рекрутування макрофагів і моноцитів, а також через активацію фактора агрегації тромбоцитів. Ниркова ішемія може, своєю чергою, впливати на експресію ангіотензинперетворювального ферменту, спричиняючи підвищену проникність легневих судин, порушуючи функцію іонних каналів, які відповідальні за реабсорбцію рідини на рівні легневих альвеол. Діагноз ураження нирок ґрунтується передусім на оцінюванні ниркової екскреції альбуміну. Інші показники пошкодження нирок – зміни осаду сечі, відхилення, зафіксовані під час аналізу крові, та зміни на УЗД. У великих популяційних дослідженнях параметром, який використовують для оцінювання погіршення функції нирок, є рШКФ, варіабельність якої корелює з поганим прогнозом [16].

У пацієнтів із ХОЗЛ та ГХ супутня ХХН негативно впливає і на загальний стан здоров'я, і на загальну смертність. Так, за результатами останніх досліджень, у пацієнтів із ХОЗЛ, ГХ і ХХН в умовах гіперурикемії рівень сечової кислоти (СК) може бути незалежним предиктором загострень і ранньої смертності. Однак патофізіологічний зв'язок між ХОЗЛ, ГХ і СК остаточно не з'ясовано. Зауважимо, що рівень СК понад 6,9 мг/дл є незалежним предиктором смертності через 30 днів після початку загострення ХОЗЛ, але не має важливого значення через рік. Крім того, пацієнти з високим рівнем СК потребують тривалішої госпіталізації, неінвазивної вентиляції та частішої госпіталізації до відділень інтенсивної терапії протягом наступних 30 днів [17].

Підвищені концентрації СК у плазмі пов'язані з підвищеним ризиком повторної госпіталізації через загострення ХОЗЛ через рік. Встановлена значуща зворотна кореляція між рівнями сироваткової СК і форсованої життєвої ємності, а також між СК та об'ємом форсованого видиху за першу секунду. Відповідно, виявлено, що гіперурикемія пов'язана з гіршою функцією легень і вищим ризиком респіраторних симптомів при ХОЗЛ, навіть якщо прямий причинно-наслідковий зв'язок не доведено. Додаткові докази вказують, що не тільки вимірювання рівнів СК у сироватці крові, але й взаємозв'язок між СК і креатиніном може бути надійним показником для прогнозування ризику клінічного погіршення та загострення у пацієнтів із ХОЗЛ і ГХ [18]. Отже, припускаємо, що високі рівні СК, спричиняючи розвиток ХХН, можуть негативно впливати на клінічний результат у пацієнтів із ХОЗЛ і ГХ.

У загальній практиці функцію нирок оцінюють за рівнем креатиніну сироватки (Cr), а ШКФ – за формулою на основі Cr (eGFR_{Cr}). Однак для пацієнтів із сухою м'язовою масою, які мають знижену продукцію Cr у сироватці, eGFR_{Cr} може переоцінювати функцію нирок, і тому ХХН може бути не виявлена. У таких випадках рекомендовано використовувати інші маркери функції нирок, як-от сироватковий цистатин С (CysC) і eGFR на основі CysC (eGFR_{CysC}), що менш чутливі до чистої м'язової маси, ніж сироватковий Cr і eGFR_{Cr}. Оскільки хворі на ХОЗЛ часто худі, для виявлення ХХН у них доцільнішим може бути використання CysC, а не Cr. У японському госпітальному дослідженні за участі пацієнтів із ХОЗЛ встановлено: eGFR_{CysC} у них значно нижча, ніж eGFR_{Cr}. Повідомляли, що eGFR_{CysC} мав сильніший

зв'язок зі смертністю у популяції, ніж eGFR_{Cr}. Втім зв'язок між ХХН, оцінений за допомогою eGFR_{Cr} або eGFR_{CysC}, і ХОЗЛ у популяції не відомий [19].

У результаті досліджень встановлено високий рівень мікроальбумінурії в пацієнтів із ХОЗЛ, і це привернуло увагу до кореляції між ХОЗЛ і ХХН. Показано також, що ХХН можна пропустити, якщо у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ і зниженою м'язовою масою діагноз встановлено лише на підставі рівнів креатиніну. Цистатин С привернув увагу як біомаркер, що характеризує ранню ниркову дисфункцію, і на додаток до традиційної формули оцінювання запропоновано формулу для визначення eGFR за рівнями цистатину, креатиніну. Японське товариство нефрології ухвалило цю формулу оцінки в 2012 році [20].

Отже, ХОЗЛ у поєднанні з ГХ є системним тяжким захворюванням із різними супутніми патологіями та пов'язане із системним запаленням. Оскільки супутні захворювання впливають на тяжкість захворювання та прогноз пацієнтів, їх скринінг і лікування є ключовими для контролю ХОЗЛ і ГХ. Серцево-судинні захворювання, остеопороз і депресія визначено як репрезентативні супутні захворювання ХОЗЛ, але ниркова дисфункція у цьому контексті досліджена недостатньо. Похилий вік і куріння, а також ХОЗЛ на фоні ГХ є факторами ризику порушення роботи нирок, що, як відомо, також є важливим фактором ризику розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань.

Висновки

1. ФНР у хворих на ХОЗЛ + ГХ достовірно нижчий у 3,79 раза ($p < 0,05$) порівняно з практично здоровими особами, а базальна ШКФ у цих групах вірогідно не відрізнялася. При монопатології ГХ рівень ФНР у 2,11 раза ($p < 0,05$) нижчий, ніж у групі контролю.

2. При коморбідності ХОЗЛ і ГХ майже у 5/6 хворих є ознаки ренальної дисфункції, зокрема порушення резервної здатності нирок пропорційно збільшувати ШКФ; це свідчить про прогресування процесів гіперфільтрації у нефронах.

3. За критерієм згоди Пірсона, у пацієнтів із ХОЗЛ на тлі ГХ у нижньому квартилі показника ФНР достовірно частіше реєстрували несприятливі порушення респіраторної функції легень (зниження індексу Тіффно – $\chi^2 = 6,13$, $p = 0,013$), а також кейси поєднання мікроальбумінурії з елевацією васкулярної резистивності судин русла міждольових гілок (PI МГНА $> 1,05$ ум. од.; $\chi^2 = 13,64$, $p < 0,001$), що свідчить про можливу паралельність певних патологічних процесів у порушенні ауторегуляторних механізмів клубочкової фільтрації при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

4. У пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ II стадії та ХОЗЛ II–III стадії прогресування ознак інтрагломерулярної гіпертензії та гіперфільтрації асоціюється з виразнішими клінічними симптомами та ступенем навантаження тиском за результатами добового моніторингу артеріального тиску. Це свідчить про наявність статистично достовірних кореляційних зв'язків між значеннями ФНР, з одного боку, та показниками САТ-тесту й ІПГСАТдн ($r = +0,55$ та $-0,63$, $p < 0,05$ для всіх випадків), з іншого, підтверджуючи важливий зв'язок між порушенням процесів внутрішньоренальної гемоди-

наміки та окремими прогностичними факторами при ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні динаміки екскреції уропротеїнів та їхнього взаємозв'язку з концентраційними показниками маркерів фіброзу при поєднаному перебігу ГХ II стадії та ХОЗЛ II–III стадії.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Патогенетичні механізми взаємообтяження коморбідного перебігу деяких захворювань внутрішніх органів: клінічні, діагностичні, прогностичні аспекти та можливості оптимізації лікування», державний реєстраційний № 0121U112262 (2021–2025).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 26.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 08.01.2025

Відомості про авторів:

Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5231-391X

Акімова Л. С., аспірант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0008-7498-3544

Information about the authors:

Dotsenko S. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Akimova L. S., MD, Postgraduate student of the Department of Internal Diseases No. 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Shen S, Xiao Y. Association Between C-Reactive Protein and Albumin Ratios and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:2289-303. doi: 10.2147/COPD.S413912
- Pelaia C, Pastori D, Armentaro G, Miceli S, Cassano V, Barbara K, et al. Predictors of Renal Function Worsening in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Multicenter Observational Study. *Nutrients.* 2021;13(8):2811. doi: 10.3390/nu13082811
- Wang Z, Sun Y. Unraveling the causality between chronic obstructive pulmonary disease and its common comorbidities using bidirectional Mendelian randomization. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):143. doi: 10.1186/s40001-024-01686-x
- Chioncel O, Benson L, Crespo-Leiro MG, Anker SD, Coats AJ, Filippatos G, et al. Comprehensive characterization of non-cardiac comorbidities in acute heart failure: an analysis of ESC-HFA EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(13):1346-58. doi: 10.1093/eurjpc/zwad151. Erratum in: *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(2):274. doi: 10.1093/eurjpc/zwad396
- Liu CK, Miao S, Giffuni J, Katzel LI, Fielding RA, Seliger SL, et al. Geriatric Syndromes and Health-Related Quality of Life in Older Adults with Chronic Kidney Disease. *Kidney360.* 2023;4(4):e457-e465. doi: 10.34067/KID.0000000000000078
- Gembillo G, Calimeri S, Tranchida V, Silipigni S, Vella D, Ferrara D, et al. Lung Dysfunction and Chronic Kidney Disease: A Complex Network of Multiple Interactions. *J Pers Med.* 2023;13(2):286. doi: 10.3390/jpm13020286
- Zhang J, Qin Y, Zhou C, Luo Y, Wei H, Ge H, et al. Elevated BUN Upon Admission as a Predictor of in-Hospital Mortality Among Patients with Acute Exacerbation of COPD: A Secondary Analysis of Multicenter Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:1445-55. doi: 10.2147/COPD.S412106
- Warner ED, Corsi DR, Jimenez D, Bierowski M, Brailovsky Y, Oliveros E, et al. Determinants of pulmonary hypertension in patients with end-stage kidney disease and arteriovenous access. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(4):102406. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102406
- Takeuchi S, Kohno T, Goda A, Shiraishi Y, Kawana M, Saji M, et al. Multimorbidity, guideline-directed medical therapies, and associated outcomes among hospitalized heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2022;9(4):2500-10. doi: 10.1002/ehf2.13954
- Voulgaris A, Marrone O, Bonsignore MR, Steiropoulos P. Chronic kidney disease in patients with obstructive sleep apnea. A narrative review. *Sleep Med Rev.* 2019;47:74-89. doi: 10.1016/j.smrv.2019.07.001
- DeJong M, Peterson L, Zielke T, Simone A, Penton A, Blecha M. Investigation of Renal Decline and New Onset Dialysis Following Endovascular Aneurysm Repair in the Vascular Quality Initiative. *Vasc Endovascular Surg.* 2023;57(3):203-14. doi: 10.1177/15385744221141229
- Lin C, Ge Q, Wang L, Zeng P, Huang M, Li D. Predictors, prevalence and prognostic role of pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2024;46(2):2368082. doi: 10.1080/0886022X.2024.2368082
- Fisher AT, Mulaney-Topkar B, Sheehan BM, Garcia-Toca M, Sorial E, Sgroi MD. Association between heart failure and arteriovenous access patency in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Vasc Surg.* 2024;79(5):1187-94. doi: 10.1016/j.jvs.2023.12.039
- Kwok WC, Tam TC, Ho JC, Lam DC, Ip MS, Yap DY. Hospitalized acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease – impact on long-term renal outcomes. *Respir Res.* 2024;25(1):36. doi: 10.1186/s12931-023-02635-8
- Lien CE, Chou YJ, Shen YJ, Tsai T, Huang N. A Population-Based Cohort Study on Chronic Comorbidity Risk Factors for Adverse Dengue Outcomes. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;105(6):1544-51. doi: 10.4269/ajtmh.21-0716
- Borin MT, Lo A, Barnes CN, Pendyala S, Bourdet DL. Pharmacokinetics and safety of revefenacin in subjects with impaired renal or hepatic function. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2305-18. doi: 10.2147/COPD.S203709
- Parivakkam Mani A, K S, Sundar R, Yadav S. Pulmonary Manifestations at Different Stages in the Chronic Kidney Disease: An Observational Study. *Cureus.* 2023;15(5):e39235. doi: 10.7759/cureus.39235
- Sessa M, Rasmussen DB, Jensen MT, Kragholm K, Torp-Pedersen C, Andersen M. Metoprolol Versus Carvedilol in Patients With Heart Failure, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Diabetes Mellitus, and Renal Failure. *Am J Cardiol.* 2020;125(7):1069-76. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.12.048
- Yu F, He G, Hao WK, Hu W. The Long-Term Survival Outcome in Older Patients with Different Pathological Types of Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2023;48(1):338-46. doi: 10.1159/000530507
- Zelnick LR, Shlipak MG, Soliman EZ, Anderson A, Christenson R, Lash J, et al. Prediction of Incident Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(7):1015-24. doi: 10.2215/CJN.01060121