

DOI: 10.29296/25877305-2018-03-05

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК

Е. Болотова¹, доктор медицинских наук, профессор,

В. Являнская^{1, 2},

А. Дудникова², кандидат медицинских наук

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

²Краевая клиническая больница №2, Краснодар

E-mail: avdudnikova@yandex.ru

Представлены факторы и механизмы развития дисфункции почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Особое внимание уделяется роли системного воспаления.

Ключевые слова: пульмонология, нефрология, хроническая болезнь почек, системные эффекты хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, факторы риска.

Для цитирования: Болотова Е., Являнская В., Дудникова А. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор развития дисфункции почек // Врач. – 2018; 29 (3): 22–26. DOI: 10.29296/25877305-2018-03-05

Хроническая болезнь почек (ХБП) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая затрагивает около 10–15% населения мира. В последние десятилетия отмечается рост распространенности ХБП, что связано в большей степени с увеличением частоты хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), а не первично почечной патологией [1]. Обращает на себя внимание тот факт, что ХБП сама по себе также несет понятие риска неблагоприятных исходов. По имеющимся данным, лишь 1/3 пациентов с ХБП доживают до диализа, что обусловлено сердечно-сосудистыми событиями [2]. ХБП является хорошо известным предиктором госпитализаций, кардиоваскулярных событий и смерти от всех причин; даже небольшое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) связано со значительным сокращением продолжительности жизни. Снижение функции почек также является фактором риска (ФР) развития когнитивной дисфункции и снижения качества жизни. ХБП признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно на поздних стадиях и у пациентов с протеинурией [2].

Наднозологическая концепция ХБП подразумевает повреждение почек или нарушение их функции на протяжении ≥ 3 мес по данным лабораторных и визуализирующих методов исследования независимо от этиологического фактора [1]. На ранних стадиях ХБП

протекает бессимптомно, что существенно усложняет ее раннюю диагностику [1, 2]. Вместе с тем своевременная нефропротективная терапия позволяет снизить вероятность развития терминальной стадии ХБП на 25–50%, поэтому вопрос о ранней диагностике ХБП является актуальным [1]. С этой целью предложены 2 группы ФР ХБП – ее развития и прогрессирования, которые, в свою очередь, подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые [1]. Основными ФР развития и прогрессирования ХБП являются пожилой возраст, мужской пол, курение, ожирение, дислипидемия, принадлежность к некоторым этническим группам, наличие сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), аутоимунные и воспалительные процессы, гипергомоцистеинемия, анемия, прием нефротоксичных препаратов, заболевания почек в анамнезе, нарушения фосфорно-кальциевого обмена [1]. Многие из ФР ХБП совпадают с ФР ХНИЗ [3]. В настоящее время доказано, что высокая коморбидность и наличие ФР не только приводят к развитию ХБП, но и являются причиной высокой смертности на начальных этапах диализа [4].

Несмотря на многообразие морфологических форм ХБП, в исходе каждой из них развивается нефросклероз. Скорость его развития определяется как характером заболевания, так и наличием ФР прогрессирования ХБП [5]. В последние годы доказано, что прогрессирование ХБП связано с тубулоинтерстициальным фиброзом как при тубулопатиях, так и при гломерулопатиях, и снижение СКФ в большей степени коррелирует со степенью интерстициальных, а не клубочковых поражений [5]. Это обусловлено в первую очередь тем, что эпителий канальцевого аппарата более чувствителен и в условиях патологии более подвержен гипоксии, чем клубочки. Подавляющую часть внутрипочечного кровотока (около 90%) обеспечивает корковое вещество, в котором содержится большинство клубочков, чем обеспечивается фильтрационная функция. Поэтому даже при выраженной ишемии клубочки длительно могут оставаться неповрежденными, в отличие от клеток тубулоинтерстиция, подвергающихся процессам атрофии и фиброза [5]. Развивается порочный круг: с одной стороны, гипоксия является следствием ишемии, а с другой – усугубляет ее. Хроническая ишемия вследствие снижения гломерулярного кровотока активирует вначале локальные вазоконстрикторные системы – ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС), что вызывает увеличение внутриклубочкового давления, а с развитием гиперфильтрации – адаптационного механизма для поддержания в течение некоторого времени функции почек [6]. В дальнейшем в условиях гипоксии эффективность данного механизма снижается, что приводит к тотальной гипоперфузии клубочков, вследствие чего снижается СКФ и закономерно увеличивается уровень сывороточного креатинина.

В последние годы показано [6], что клубочковая гиперфильтрация представляет собой начальный механизм развития микроальбуминурии и повреждения почек. Предшествующая активация РААС также способствует прогрессированию ХБП: ангиотензин II является фактором роста почки, вызывая пролиферацию и фенотипические изменения фибробластов, которые превращаются в миофибробласты и усиливают отложение матрикса в тубулоинтерстиции [5, 6]. Таким образом, в формировании нефросклероза выделяют следующие стадии: клубочковая гипертензия (гиперфильтрация, гипертрофия), тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз [6].

В отдельных работах последних лет показано, что среди ХНИЗ не только АГ и СД, но и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) могут быть ассоциированы с развитием дисфункции почек [7].

ХОБЛ является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, что связано как с высокой распространенностью, достигающей 20%, так и с выраженными системными эффектами заболевания [8]. Один из основных факторов, усложняющий терапевтические подходы к управлению ХОБЛ, – то, что ХОБЛ редко является изолированным заболеванием. Возраст и курение являются ФР развития и ряда других ХНИЗ, что обуславливает широкий спектр коморбидной патологии у больных ХОБЛ [8].

Анализ данных исследования NHANES показал, что 96% людей в возрасте 45 лет и старше с диагнозом ХОБЛ имеют, по крайней мере одно сопутствующее заболевание, а более чем у половины больных ХОБЛ регистрируют ≥ 3 коморбидных заболевания [9]. Наличие сопутствующей патологии значительно ухудшает контроль основного заболевания; этот факт подчеркивается даже в определении ХОБЛ по GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких): «ХОБЛ – заболевание, которое надо предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на воздействие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ» [8]. Чаще всего к коморбидным заболеваниям при ХОБЛ относят сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, тревожно-депрессивные расстройства, метаболический синдром.

В последнее время во всем мире отмечается интерес к изучению дисфункции почек, развивающейся при ХОБЛ [7]. Одним из первых в этом направлении стало когортное исследование Y. van Gestel и соавт. [10], показавшее, что ХОБЛ ассоциируется с ХБП, а тяжесть течения ХОБЛ связана с повышением летальности у пациентов с ХБП. В другом исследовании, проведенном National Health Insurance Research (Тайвань) [11]

и включавшем 7739 пациентов с ХОБЛ, наблюдавших-ся в течение 11 лет, подтверждается взаимосвязь между ХОБЛ и ХБП независимо от пола и доказано увеличение в 1,6 раза риска развития ХБП у больных ХОБЛ. Результаты исследования С.-У. Chen и соавт. [11] продемонстрировали влияние воспаления и гипоксии у пациентов с ХОБЛ на функцию почек с развитием ХБП и повышением риска ее появления в 1,6 раза по сравнению с общепопуляционным. О возможной патогенетической связи между ХОБЛ и почечной патологией свидетельствуют также данные о том, что выраженность эмфиземы легких у курильщиков, оцениваемая с помощью компьютерной томографии, является ФР развития дисфункции почек [12].

В свете возможной роли почечной дисфункции у больных ХОБЛ представляется важной установленная связь между тяжестью ХОБЛ и наличием ХБП. Общая выживаемость пациентов с ХОБЛ, как показано U. Fedeli и соавт. [13], в значительной степени зависит от наличия сопутствующих заболеваний, а именно от ХБП. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что ХБП представляет собой важный прогностический фактор внутрибольничной смертности у пациентов с ХОБЛ [14]. Данные египетских исследователей I. Elmahallawy и M. Qoga демонстрируют [15] высокую распространенность ХБП у больных ХОБЛ, достигающую 48%. Основными причинами развития дисфункции почек у больных ХОБЛ могут быть общие ФР – курение, возраст, принадлежность к мужскому полу.

Ключевым моментом в развитии ХОБЛ является хроническое диффузное воспаление дыхательных путей [8]. Многочисленные исследования показали, что маркеры воспалительной реакции при ХОБЛ обнаруживаются не только локально в респираторном тракте, но и в системном кровотоке, что проявляется повышением количества лейкоцитов и уровня белков острой фазы, интерлейкина-6 (ИЛ6), фактора некроза опухоли- α (ФНО α). Биомаркерами хронического воспаления у пациентов с ХОБЛ являются нейтрофилы, макрофаги и Т-лимфоциты [8]. Под влиянием пусковых механизмов нейтрофилы, циркулирующие в крови, в большом количестве концентрируются в легких и являются основным источником свободных радикалов, биологически активных веществ и ферментов. Нейтрофилы выделяют большое количество лизосомальных ферментов, нейтрофильной эластазы (НЭ), металлопротеиназ, которые наряду с цитокинами (ИЛ1–15, ФНО α , ФНО β и др.) являются основными медиаторами воспаления при ХОБЛ [8]. Вследствие высокой концентрации нейтрофилов в дыхательных путях нарастает дисбаланс системы протеолиз–антипротеолиз и оксиданты–антиоксиданты, развивается оксидативный стресс, способствующий еще большему выделению свободных радикалов в респираторной системе [8]. В результате оксидативного

стресса происходит истощение местных ингибиторов протеаз, что наряду с выделением большого количества нейтрофильных протеаз, главным образом НЭ, подавляющей активность А1АТ, приводит к нарушению эластической стенки альвеол, вовлечению в патологический процесс легочной ткани и развитию эмфиземы [8]. Оксидативному стрессу у пациентов с ХОБЛ, помимо курения, могут способствовать инфекции дыхательных путей, которые содействуют активации и привлечению фагоцитирующих клеток в легкие, стимулируют продукцию активных форм кислорода фагоцитами во всех органах и тканях [8]. Вместе с тем системная воспалительная реакция вызывает повреждение эндотелия. Есть целый ряд механизмов, способствующих этому эффекту. В частности это воспалительные цитокины (включая ИЛ1, ИЛ6 и ФНО α), в ответ на действие которых повышается проницаемость эндотелия, что вызывает его дисфункцию. Роль воспалительных маркеров в формировании дисфункции почек продемонстрирована K. Luttrupp и соавт. [16].

Многочисленные работы последних лет показали, что около $\frac{1}{3}$ всего эндотелия локализуется в микроциркуляторном русле почек и более крупных почечных сосудах [1, 5]. Поэтому почки являются первоначальной мишенью для повреждающих факторов в патологическом каскаде с вовлечением эндотелия, в том числе при ХОБЛ. Системное воспаление при ХОБЛ сопровождается мембранодеструктивными процессами с высвобождением производных липидов – потенциальных химических медиаторов воспаления (простагландины, лейкотриены), что, в свою очередь, приводит к нарушению липидного обмена [8]. У 30–40% больных ХОБЛ развивается дислипидемия, формирующаяся по типу порочного круга: с одной стороны, она развивается в результате воспаления, с другой – создает условия для развития и поддержания системной воспалительной реакции [8]. Исследования R. Zager и соавт. показали [17], что накопление липидов сосудистой стенкой в условиях ишемии происходит как защитная цитопротективная реакция, имеющая решающее значение для выживания клеток. Вместе с тем сохраняясь в условиях хронического воспаления, защитная цитопротективная реакция становится неадекватной и способствует прогрессированию нефросклероза [17]. Окислительный стресс вызывает сужение кровеносных сосудов и увеличение поглощения окисленного холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также ингибирование оксида азота, что приводит к еще большей вазоконстрикции. Из изложенного очевиден вклад неблагоприятных эффектов ЛПНП в системные проявления ХОБЛ в отличие от положительных эффектов липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) относительно предотвращения повреждения тканей легких и некоторых иммунологических эффектов.

Курение, являющееся основной причиной ХОБЛ, вызывает прогрессирование ХБП, индуцируя эндотелиальную дисфункцию клубочков, провоцируя возникновение и прогрессирование альбуминурии (АУ). Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о курении как факторе риска снижения СКФ и развития АУ [8, 13, 14]. Таким образом, формирующиеся при ХОБЛ патогенетические нарушения в виде хронического системного воспаления, оксидативного стресса, дисбаланса системы протеолиз—антипротеолиз, вентиляционно-перфузионных нарушений, дисфункции эндотелия и дислипидемии создают основу для развития дисфункции почек [1, 8].

Характерной особенностью ХОБЛ является наличие обострений, которые, как правило, связаны с усилением воспалительной реакции. Системное воспаление, особенно при наличии частых обострений, формирует широкий спектр коморбидной патологии, в том числе может вызывать дисфункцию почек. В исследовании М. Varakat и соавт. у больных ХОБЛ (n=189 561) выявлено влияние обострения ХОБЛ на развитие острой почечной недостаточности (ОПН) и более высокую летальность больных ХОБЛ при развитии ОПН [18]. ХБП наряду с другими коморбидными состояниями увеличивает летальность пациентов с ХОБЛ, в том числе среди лиц, госпитализированных с обострением в отделение реанимации и интенсивной терапии [13, 14]. В исследовании F. Fabbian и соавт., проведенном в 2016 г., показано, что ХБП влияет на смертность в течение первых 6 мес после обострения ХОБЛ [14].

В проведенном нами исследовании частота ХБП была достоверно выше у пациентов с частыми обострениями (≥ 2 обострений в год по GOLD) [19]. У 22,5% больных ХОБЛ выявлена клинически значимая АУ, наблюдавшаяся также достоверно чаще у больных ХОБЛ с обострениями.

Примечательно наличие положительной корреляционной связи между АУ, с одной стороны, и показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и частотой обострений ХОБЛ — с другой, а также достоверной положительной корреляционной связи между $ОФВ_1$ и индексом резистентности почечных сосудов [19]. Установленные корреляции, вероятно, служат свидетельством системных эффектов ХОБЛ, опосредуемых эндотелиальной дисфункцией. Ассоциация АУ с тяжестью течения ХОБЛ и выраженностью обструктивных нарушений очевидно свидетельствует о наличии патогенетической связи почечной дисфункции с ХОБЛ, реализуемой, наиболее вероятно, посредством гипоксемии. У больных ХОБЛ с частыми обострениями выявлен достоверно более высокий уровень экскреции с мочой β_2 -микроглобулина, что отражает неблагоприятное влияние ХОБЛ на канальцевый аппарат почек [20].

Таким образом, табакокурение, высокая частота дислипидемии при ХОБЛ наряду с хроническим системным воспалением, оксидативным стрессом, дисбалансом системы протеолиз—антипротеолиз, вентиляционно-перфузионными нарушениями с развитием перманентной гипоксии оказывают неблагоприятное воздействие на функцию почек, способствуя развитию и прогрессированию ХБП у пациентов данной категории.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации // Нефрология. – 2012; 1: 89–115.
2. Temgoua M., Danwang C., Agbor V. et al. Prevalence, incidence and associated mortality of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease in low- and middle-income countries: a protocol for a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. – 2017; 7 (8): e016412. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016412.
3. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. – 2016; 388 (10053): 1659–724. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
4. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Раннее выявление хронической болезни почек: маркер преемственности в лечении пациентов, влияние на выживаемость и кардиоваскулярную летальность больных на диализе // Рос. мед. журн. – 2014; 1: 12–7.
5. Van J., Scholey J., Konvalinka A. Insights into Diabetic Kidney Disease Using Urinary Proteomics and Bioinformatics // J. Am. Soc. Nephrol. – 2017; 28 (4): 1050–61. DOI: 10.1681/ASN.2016091018.
6. Helal I., Fick-Brosnahan G., Reed-Gitomer B. et al. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications // Nat. Rev. Nephrol. – 2012; 8 (5): 293–300. DOI: 10.1038/nrneph.2012.19.
7. Gaddam S., Gunukula S., Lohr J. et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // BMC Pulmon. Med. – 2016; 16: 158. DOI: 10.1186/s12890-016-0315-0.
8. Report GOLD: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.org>. January 2015.
9. Schnell K., Weiss C., Lee T. et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008 // BMC Pulmon. Med. – 2012; 12: 26.
10. Van Gestel Y., Chonchol M., Hoeks S. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease in vascular surgery patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009; 24 (9): 2763–7. DOI: 10.1093/ndt/gfp171.
11. Chen C.-Y., Liao K.-M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease is associated with risk of Chronic Kidney Disease: A Nationwide Case-Cohort Study // Scientific Reports. – 2016; 6: 25855.
12. Chandra D., Stamm J., Palevsky P. et al. The relationship between pulmonary emphysema and kidney function in smokers // Chest. – 2012; 142 (3): 655–62.
13. Fedeli U., De Giorgi A., Gennaro N. et al. Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy // Int. J. Chronic Obstruct. Pulmon. Dis. – 2017; 12: 443–50. DOI: 10.2147/COPD.S119390.
14. Fabbian F., De Giorgi A., Manfredini F. et al. Impact of renal dysfunction on in-hospital mortality of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a single-center Italian study // Intern. Emerg. Med. – 2016; 11: 825. DOI: 10.1007/s11739-016-1438-2.

15. Ibrahim I., Elmahallawy A., Qora A. Mahmoud. Prevalence of chronic renal failure in COPD patients // Egyptian J. Chest Dis. Tubercul. – 2013; 62: 221–7.

16. Luttrupp K., Debowska M., Lukaszuk T. et al. Genotypic and phenotypic predictors of inflammation in patients with chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 2016; 31 (12): 2033–40.

17. Zager R., Johnson A., Becker K. Acute unilateral ischemic renal injury induces progressive renal inflammation, lipid accumulation, histone modification, and «end-stage» kidney disease // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2011; 301 (6): 1334–45. DOI: 10.1152/ajprenal.00431.2011.

18. Barakat M., McDonald H., Collier T. et al. Acute kidney injury in stable COPD and at exacerbation // Int. J. Chronic Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015; 10: 2067–77. DOI: 10.2147/COPD.S88759.

19. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Хроническая болезнь почек у больных хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений // Пульмонология. – 2016; 26 (4): 578–84. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583.

20. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Сравнительная информативность методов диагностики протеинурии у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клини. нефрология. – 2016; 2: 33–7.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AS A FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF RENAL DYSFUNCTION

Professor E. Bolotova¹, MD; V. Yavlyanskaya^{1,2}; A. Dudnikova², Candidate of Medical Sciences

¹Kuban State University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar

²Territorial Clinical Hospital Two, Krasnodar

The paper presents the factors and mechanisms of renal dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Special attention is paid to the role of systemic inflammation.

Key words: *pulmonology, nephrology, chronic kidney disease, systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, risk factors.*

For citation: *Bolotova E., Yavlyanskaya V., Dudnikova A. Chronic obstructive pulmonary disease as a factor for the development of renal dysfunction // Vrach. – 2018; 29 (3): 22–26. DOI: 10.29296/25877305-2018-03-05*