

УДК 616-002.2:611:234-002

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОМАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

И.Г. Кинванлун

Целью данной работы явилось изучение гендерных различий дисфункции почек (ДФ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Всего обследовано 122 пациента, среди них 66 мужчин и 56 женщин с диагнозом ХОБЛ (I–III стадии). Проводились стандартные клинико-лабораторные и инструментальные обследования. Средний показатель уровня альбуминурии (АУ) при ХОБЛ I–II был достоверно выше у женщин ($p < 0,05$), чем у мужчин. Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) было достоверно выше у мужчин при средней тяжести ХОБЛ ($p < 0,05$). В целом при ХОБЛ (I–III) повышение АУ и снижение рСКФ среди женщин было значимо выше, чем у мужчин (44,4 против 39,3 % и 69,7 против 42,4 %, $p < 0,05$, соответственно). При проведении корреляционного анализа у мужчин рСКФ, выявлена отрицательная взаимосвязь с показателем креатинина ($r = -0,846$), АУ, альбумин-креатининовое соотношение (АКС), шкалы выраженности одышки Medical Research Council (MRC) и теста оценки качества жизни COPD Assessment Test (Cat test), а прямая связь – с ОФВ1 ($r = 0,598$) и возрастом. У женщин рСКФ прямо коррелировала с ОФВ1 и обратно – шкала MRC test, Cat test и уровнем общего холестерина. Таким образом, нарастание тяжести ХОБЛ сопровождается снижением фильтрационной функции почек и нарастанием альбуминурии, имеющих гендерные различия в зависимости от стадии заболеваний.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; хроническая обструктивная болезнь легких; альбуминурия; гендерные различия; альбумин-креатининовое соотношение.

ӨПКӨНҮН ӨНӨКӨТ ОБСТРУКТИВДҮҮ ООРУСУ МЕНЕН ООРУГАНДАРДЫН БӨЙРӨГҮНҮН ФУНКЦИЯСЫНЫН БУЗУЛУШУНУН БИОМАРКЕРЛЕРИНИН ГЕНДЕРДИК ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ

И.Г. Кинванлун

Бул эмгектин максаты өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу менен ооруган адамдардын бөйрөгүнүн функциясынын бузулушунун (БД) гендердик айырмачылыктарын изилдөө болгон. Өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу менен ооруган (I–III баскычтар) жалпы 122 бейтап текшерилген, анын ичинен 66 эркек жана 56 аял. Стандарттык клиникалык лабораториялык жана инструменталдык экспертизалар жүргүзүлдү. Өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусунун I–II баскычында альбуминуриянын орточо деңгээли аялдарда эркектерге караганда кыйла жогору болгон ($p < 0,05$). Түйдөктүү чыпкалоо ылдамдыгынын төмөндөшү өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусунун орточо деңгээлинде эркектерде кыйла жогору болгон ($p < 0,05$). Жалпысынан, өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусунда (I–III) аялдардын арасында альбуминуриянын көбөйүшү жана түйдөктүк чыпкалоо ылдамдыгынын төмөндөшү эркектерге караганда кыйла жогору болгон (44,4 % 39,3 %га каршы жана 69,7 % 42,4 %га каршы, $p < 0,05$, тиешелүүлүгүнө жараша). Эркектерде корреляциялык анализ жүргүзгөндө, түйдөктүк чыпкалоо ылдамдыгы креатинин ($r = -0,846$), альбуминурия, альбумин-креатинин катышы (АКК), Медициналык Изилдөө Кеңешинин (МИК) антигүнүн оорчулук шкаласы жана өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусундагы жашоонун сапатын баалоо тести (Cat test) менен терс байланышта экендиги, секундасына мажбурлап дем чыгаруу көлөмү ($r = 0,598$) жана жашы менен түздөн-түз байланышта экендиги аныкталды. Аялдарда түйдөктүк чыпкалоо ылдамдыгы секундасына мажбурлап дем чыгаруу көлөмү менен түздөн-түз байланышта жана МИК тест, Cat тест шкалалары жана жалпы холестериндин деңгээли менен тескери байланышта. Ошентип, өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусунун күчөшү бөйрөктүн чыпкалоо функциясынын төмөндөшү жана альбуминуриянын көбөйүшү менен коштолуп, оорунун баскычына жараша гендердик айырмачылыктарга ээ.

Түйүндүү сөздөр: өнөкөт бөйрөк оорулары; өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу; альбуминурия; гендердик айырмачылыктар; альбумин-креатинин катышы.

GENDER FEATURES OF BIOMARKERS OF KIDNEY DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I.G. Kinvanlun

The aim of this work was to study gender differences in renal dysfunction (RD) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A total of 122 patients were examined, including 66 men and 56 women with a diagnosis of COPD (stages I–III). Standard clinical laboratory and instrumental examinations were carried out. The mean level of albuminuria (AU) in COPD I–II was significantly higher in women ($p < 0,05$) than in men. The decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was significantly higher in men with moderate COPD severity ($p < 0,05$). In general, in COPD (I–III), the increase in AU and the decrease in eGFR among women was significantly higher than in men (44,4 % versus 39,3 % and 69,7 % versus 42,4 %, $p < 0,05$, respectively). Correlation analysis of eGFR in men revealed a negative relationship with creatinine ($r = -0.846$), AU, albumin-creatinine ratio (ACR), Medical Research Council (MRC) dyspnea severity scales and COPD Assessment Test (Cat test), and a direct relationship with FEV1 ($r = 0,598$), and age. In women, eGFR directly correlated with FEV1 and vice versa – the MRC test, Cat test scales and the level of total cholesterol. Thus, with an increase in the severity of COPD, it is accompanied by a decrease in the filtration function of the kidneys and an increase in albuminuria, which have gender differences depending on the stage of the disease.

Keywords: chronic kidney disease; chronic obstructive pulmonary disease; albuminuria; gender differences; albumin-creatinine ratio.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из распространенных хронических неинфекционных заболеваний во всех странах мира. Как известно, в настоящее время вторичная нефропатия является наиболее частой причиной в этиологической структуре ХБП [1]. Вторичные ХБП формируются на фоне инфекционных, метаболических, аутоиммунных, эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний [2–4]. При этом данные о роли бронхолегочной патологии в процессе формирования ХБП немногочисленны, а особенности гендерных различий дисфункции почек (ДП) при ХОБЛ в доступных источниках крайне мало описаны. Среди механизмов развития дисфункции почек у больных ХОБЛ описывается роль системного воспаления, гипоксии, эндотелиальной дисфункции и циркуляторных факторов [5; 6, с. 52–55; 7]. По мнению Ж.Д. Семидоцкой и О.В. Веремеенко (2012), сочетанное поражение легких и почек может объясняться схожестью антигенной структуры базальной мембраны капилляров в альвеолах и клубочках, что может сопровождаться их перекрёстными реакциями антител. Не менее важное значение играет табакокурение, оказывающее негативное воздействие как на легкие, так и на почки, при этом курение может оказывать разное влияние на почечную ткань среди мужчин и женщин за счет различий половых гормонов [8, 9]. Также к общим гендерным различиям можно отнести особенности анатомии почек, изменений тонуса сосуда и гемодинамики почек под действием внутренних и внешних стимулов, обмена липидов, механизма действия половых гормонов и артериального давления [10].

Цель – определить гендерные различия маркеров дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Материал и методы. В исследование были включены мужчины ($n = 66$) и женщины ($n = 56$), сопоставимые по возрасту, с диагнозом ХОБЛ I–III стадиями заболевания ($n = 122$). Контрольную группу (КГ) составили здоровые лица, сопоставимые по полу и возрасту. Всем больным проводились общеклинические исследования с расчетом элементов красной крови, биохимические исследования. Определялся уровень АУ и расчет АКС полуколичественным методом с помощью Альбутеста Microalbuphan (Erbalachema). Тяжесть дисфункции почек оценивалась по рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012 г. Функцию внешнего дыхания исследовали на аппарате «Спирограф» («ООН НПП Монитор», Россия).

Результаты и обсуждение. Учитывая общность факторов риска ХБП и ХОБЛ, нами были изучены их частота как у мужчин, так и у женщин. В результате нами было определено, что частота курения у мужчин составляла 90,9 %, а у женщин – 19,6 % ($p < 0,05$), избыточная масса тела (ИМТ) выявлялась в 57,6 и 64,3 % ($p < 0,05$), дислипидемия – в 42,4 и 53,5 % ($p < 0,05$), гиперурикемия – 25,7 и 37,5 %

($p < 0,05$), прием НПВС – 13,6 и 28,5 % ($p < 0,05$), соответственно. Среднее содержание креатинина сыворотки крови у больных ХОБЛ (GOLDI-III), составило $74,66 \pm 15,45$ мкмоль/л. У мужчин средний уровень креатинина составил $80,90 \pm 15,2$ мкмоль/л, а у женщин – $67,31 \pm 12,26$ мкмоль/л, ($p < 0,05$). Далее нами были рассчитаны средние уровни креатинина и рСКФ, разделенные по стадиям болезни и по полу (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели биомаркеры ХБП по стадиям и гендерным отличиям

Показатель	GOLD						КГ (n = 17)
	ХОБЛ I (n = 38)		ХОБЛ II (n = 30)		ХОБЛ III (n = 54)		
Пол	м	ж	м	ж	м	ж	
Креатинин, мкмоль/л	$73,1 \pm 8,4$	$59,4 \pm 7,2$	$70,1 \pm 7,1$	$74,3 \pm 9,2^*$	$88,0 \pm 16,9^*$	$74,3 \pm 14,1^*$	$66,2 \pm 12,6$
СКФ $\frac{\text{мл/мин}}{1,73\text{м}^2}$	$102,8 \pm 8,7$	$98,5 \pm 10,3^*$	$98,5 \pm 8,7^*$	$84,6 \pm 10,8^*$	$80,2 \pm 16,2^*$	$81,2 \pm 15,16^*$	$111,4 \pm 12,7$

Примечание. * – достоверность, различие; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

При сравнении средних величин креатинина с КГ, у мужчин различия были значимыми только при тяжелом течении ХОБЛ ($p < 0,05$), а у женщин – при II и III стадиях ХОБЛ ($p < 0,05$). Гендерные различия уровней креатинина и рСКФ были значимыми в зависимости от тяжести ХОБЛ: у мужчин средние показатели креатинина значимо различались при I и III стадиях ХОБЛ ($p < 0,05$), рСКФ различалась только при средне-тяжелом и тяжелом течении болезни ($p < 0,05$); у женщин – показатели уровня креатинина значимо отличались от КГ при II и III стадиях болезни, а различия рСКФ определялись при всех стадиях болезни (GOLDI-III) ($p < 0,05$). По данным исследования Soo Kyoun K. и соавт. было показано, что снижение ОФВ1 на 10 % увеличивает риск развития ХБП на 35 % при среднем сроке наблюдения 5 лет [11]. Снижение фильтрационной функции почек по мере нарастания тяжести ХОБЛ также было описано в отечественных и зарубежных исследованиях [12; 13, с. 578–583]. Уровни креатинина и снижения рСКФ были достоверно выше у мужчин с I и III стадиями болезни. Данные различия возможно были связаны также и с особенностями мышечного развития, как одного из факторов риска ХБП [14, с. 104–108].

При сравнении АУ и АКС при легком течении ХОБЛ и КГ, достоверная разница была получена у мужчин, а у женщин – только по уровню альбуминурии ($p < 0,05$). Между средне-тяжелой, тяжелой стадиями ХОБЛ и КГ, достоверно значимые различия биомаркеров ДП (АУ и АКС) были получены как у мужчин, так и женщин ($p < 0,05$) (таблица 2).

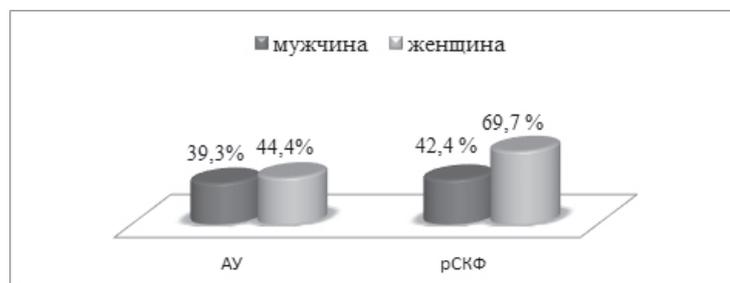
Таблица 2 – Показатели-биомаркеры ХБП по стадиям и гендерным отличиям

Показатель	GOLD						КГ (n = 17)
	ХОБЛ I (n = 38)		ХОБЛ II (n = 30)		ХОБЛ III (n = 54)		
Пол	м	ж	м	ж	м	ж	
АУ мг/мл	$24,6 \pm 9,15^*$	$33,0 \pm 11,0^*$	$35 \pm 12,9^*$	$50 \pm 23,3^*$	$44,5 \pm 12,5^*$	$47,61 \pm 18,1^*$	$12,05 \pm 5,01$
АКС мг/мл	$16,16 \pm 6,9^*$	$18,72 \pm 8,8$	$17,38 \pm 8,7^*$	$24,3 \pm 10,6^*$	$24,9 \pm 7,5^*$	$29,9 \pm 11,2^*$	$12,94 \pm 5,7$

Примечание. * – достоверность, различие; n – число больных; АУ – альбуминурия; АКС – альбумин-креатининовое соотношение.

При анализе гендерных различий альбуминурии и АКС в зависимости от стадии ХОБЛ было обнаружено, что в I и во II стадиях заболевания, альбуминурия достоверно значимо была выше у женщин, чем у мужчин ($33,04 \pm 11,05$ против $24,6 \pm 9,15$; $p < 0,05$ и $50 \pm 23,3$ против $35 \pm 12,94$; $p < 0,05$, соответственно, однако при III стадии ХОБЛ показатели АУ, АКС достоверные различия не были получены ($p > 0,05$).

Далее мы рассчитали частотный анализ в процентном соотношении отклонения от нормы показателей альбуминурии и рСКФ (рисунок 1). В результате нами было обнаружено, что повышение АУ и снижение рСКФ среди женщин было значимо выше, чем у мужчин (44,4 против 39,3 % и 69,7 против 42,4 %; $p < 0,05$, соответственно).



Примечание. АУ – альбуминурия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Рисунок 1 – Частота (%) повышения маркеров ХБП у больных ХОБЛ (GOLDI-III) в целом

Альбуминурия у больных ХОБЛ, по мнению ряда авторов, является результатом системного воспаления и развития эндотелиальной дисфункции [15]. Частота отклонения от нормы и уровень АУ в I и II стадиях заболевания были выше у женщин, чем мужчин, данное различие возможно связано с особенностями наличия ФР ХБП при ХОБЛ. Как известно, модифицируемые факторы, такие как курение, ИМТ, дислипидемия, являются основой для формирования эндотелиальной дисфункции и прогрессирования альбуминурии [16, с. 23–28].

Для оценки воздействия факторов, влияющих на снижение фильтрационной функции почек, нами был проведен расчет корреляционной взаимосвязи между показателями рСКФ и клинико-лабораторными параметрами (таблица 3).

Таблица 3 – Факторы, связанные с понижением СКФ

Показатель	Мужчины (n = 66)		Женщины (n = 56)	
	расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²			
	R	P	R	P
ОФВ1, (%)	0,598	< 0,05	0,520	< 0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	0,289	> 0,05	0,457	> 0,05
Частота обострения, раз/год	-0,462	< 0,05	-0,347	< 0,05
Общий холестерин, ммоль/л	0,176	> 0,05	0,419	< 0,05
Мочевая кислота, ммоль/л	0,334	> 0,05	0,562	> 0,05
Креатинин крови, мкмоль/л	-0,846	< 0,05	- 0,877	< 0,05
Альбуминурия, мг/л	-0,580	< 0,05	-0,09	> 0,05
АКС, мг/л	-0,435	< 0,05	-0,254	> 0,05
Сатурация кислорода, %	0,576	< 0,05	0,274	< 0,05
MRC test	-0,541	< 0,05	-0,511	< 0,05
Cat test	-0,584	< 0,05	-0,426	< 0,05

Примечание. n – число больных; ОФВ1 – объём форсированного выдоха за 1 секунду; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АКС – альбумин-креатининовое соотношение; Cat test – COPD Assessment Test (шкала оценки качества жизни); MRC – Medical Research Council (шкала оценки выраженности одышки).

По результатам исследования, рСКФ у мужчин выявлена значимая отрицательная взаимосвязь с показателем креатинина ($r = -0,846$), умеренная прямая связь – с ОФВ1 ($r = 0,598$), возрастом, отрицательная – с АУ, АКС, шкалами MRC и Cat test. Среди женщин рСКФ значимо коррелировал с креатинином сыворотки, также нами была получена средняя силы связь с показателем ОФВ1, MRC test, умеренной силы связь – с показателями уровня общего холестерина и Cat test.

Таким образом, увеличение тяжести ХОБЛ сопровождалось снижением фильтрационной функции почек и нарастанием альбуминурии. Кроме того, у больных ХОБЛ имеется множество факторов риска развития ХБП, имеющих гендерные особенности. Так, степень рСКФ была достоверно ниже у мужчин, но частота отклонения от нормы чаще регистрировалась у женщин. Частота отклонения от нормы и среднее значение альбуминурии были достоверно выше у женщин.

Литература

1. Carney E.F. The impact of chronic kidney disease on global health // *Nat Rev Nephrol.* 2020. 16, 251. DOI: org/10.1038/s41581-020-0268-7
2. Y.H. Hu, H. Chen., R. Yang., Z. Zhang., H. Zhang, and L. Lei. Prevalence and risk factors for diabetic nephropathy in overweight or obese patients with type 2 diabetes mellitus in Guangdong Province // *Chinese Journal of Modern Medicine.* 2016. Vol. 26. Pp. 89–94.
3. Suárez-Fueyo A., Bradley S., Klatzmann D. et al. T-cells and autoimmune kidney disease // *Nat. Rev. Nephrol.* 2017. 13, 329–343. DOI: org/10.1038/nrneph.2017.34.
4. Prasad N. and Patel M.R. Infection-Induced Kidney Diseases // *Front. Med.* 2018. 5: 327. DOI: 10.3389/fmed.2018.00327.
5. Никитин В.А. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких / В.А. Никитин, Л.В. Васильева, Е.М. Толстых, А.С. Ноговицына // *Туберкулез и болезни легких.* 2017; 95 (6):61–66. DOI: org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-61-66
6. Кинванлун И.Г. Нейрогормональный статус и состояние внутривисцеральной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких, осложненной легочной гипертензией и правожелудочковой сердечной недостаточностью (Обзор литературы) / И.Г. Кинванлун, Б.А. Какеев, И.С. Сабилов, И.Т. Муркамилов // *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана.* 2018. № 5.
7. Trudzinski F., Alqudrah M., Omlar A. et al. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease [published online] // *Respir Res.* 2019. July 12. DOI: 10.1186/s12931-019-1107-x.
8. Allen A.M., Oncken C., Hatsukami D. Women and Smoking: The Effect of Gender on the Epidemiology, Health Effects, and Cessation of Smoking // *Curr Addict Rep.* 2014 Mar; 1 (1): 53–60. DOI: 10.1007/s40429-013-0003-6.
9. Doublier S. et al. Testosterone and 17 β -estradiol have opposite effects on podocyte apoptosis that precedes glomerulosclerosis in female estrogen receptor knockout mice // *Kidney Int.* 2011; 79 (4): 404–13.
10. Ivan Sabolić, Abdul R., Asif. et al. Gender differences in kidney function // *Pflugers Arch – Eur. J. Physiol.* (2007). 455: 397–429. DOI: 10.1007/s00424-007-0308-1.
11. Kim S.K., Bae J.C., Baek J-H. et al. Is decreased lung function associated with chronic kidney disease? A retrospective cohort study in Korea // *BMJ Open* 2018; 8: e018928. DOI:10.1136/bmjopen-2017-018928.
12. Trudzinski F.C., Alqudrah M., Omlor A. et al. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease // *Respir Res.* 2019. 20, 151. DOI: org/10.1186/s12931-019-1107-x.
13. Болотова Е.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений / Е.В. Болотова, А.В. Дудникова // *Практическая пульмонология.* М., 2016; 26 (5).
14. Давузов Р.Р. Саркопенический синдром: современный взгляд на проблему (Обзор литературы) / Р.Р. Давузов, Б.А. Какеев, И.С. Сабилов и др. // *Вестник КРСУ.* 2018. Т. 18. № 2.
15. Radoje Milić, Giuseppe Banfi, Massimo Del Fabbro and Milivoj Dopsaj. Serum creatinine concentrations in male and female elite swimmers. Correlation with body mass index and evaluation of estimated glomerular filtration rate // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* Vol. 49: Issue 2. DOI: org/10.1515/CCLM.2011.057.
16. Черняк Б.А. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля / Б.А. Черняк // *Практическая пульмонология.* М., 2008. № 1.