

РЕНОПУЛЬМОНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ: ОБЩНОСТЬ МЕХАНИЗМОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АДАПТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ

И.В. Мухин

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Ключевые слова: патогенетические механизмы, адаптационное лечение, ренопульмональная патология.

Проблема лечения сочетанной патологии всегда привлекала внимание интернистов в виду объективных трудностей, связанных с взаимодействием лекарственных средств [8].

Ренопульмональная патология на практике чаще представлена сочетанием воспалительных и иммуновоспалительных заболеваний почек с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) [2—4].

Цель исследования — анализ общности факторов и механизмов прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН) с сопутствующим ХОЗЛ и оценка целесообразности адаптационного лечения — интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ), как интегрального способа лечения обоих патологических процессов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие 69 больных ХГН с сопутствующим ХОЗЛ. Критериями включения в исследование служили: наличие ХГН без нефротического синдрома, сохраненная функция почек, больные с 1-й и 2-й стадиями ХОЗЛ. Допускались пациенты с ренопаренхимной артериальной гипертензией (АГ). Критерии исключения: нефротический синдром, потребность в назначении цитостатиков, стероидных гормонов, гематурия и ХПН, прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность, обострение ХОЗЛ, бронхообструктивный синдром.

На этапе скрининга анализировали критерии включения и исключения, медицинскую документацию и анамнез, изучали результаты анализов мочи, определяли сывороточный уровень креатинина, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ), выполняли ЭКГ покоя (электрокардиограф Bioset 8000, Германия), клинический анализ мокроты, проводили рентгенографию легких, исследовали функцию внешнего дыхания с

определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (бодиплетизмограф с бодикамерой Master Screen Body, фирма Jaeger, Германия), а также проводили тест на обратимость бронхиальной обструкции, по показаниям — фибробронхоскопию.

На следующем этапе пациентов распределяли в две группы наблюдения по принципу максимальной однотипности. В 1-ю группу вошли 34 (49,3%) больных, которым назначали бета-2-агонисты и/или М-холинолитики пролонгированного действия и (или) оральные метилксантины, при обострении заболевания — ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКГ). Все пациенты (в том числе и нормотензивные) получали ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или сартан, дезагрегант (аспирин 75—100 мг/сут или дипиридабол 150—225 мг/сут). При АГ — в дополнение к ИАПФ/сартану назначали диуретик (индапамид или гидрохлортиазид) и/или блокатор кальциевых каналов. 2-я группа состояла из 35 пациентов (50,7%), которые в дополнении к такой же терапии получали ежедневные сеансы ИНБГТ на протяжении 30 дней продолжительностью от 40 до 70 мин каждый при помощи стационарного гипоксикатора «ГИП 10-1000-0», («Трейд Медикал»), Россия. Вначале проводили пробный 10-минутный сеанс для выявления непереносимости гипоксии. При ее отсутствии проводили полноценные сеансы с 11—18% концентрацией кислорода в гипоксической смеси. Исследуемые параметры изучали до и через 30 дней после начала лечения.

Статистическую обработку выполняли при помощи программ Statistica 6.0, Microsoft Exel и Biostatistica 4.03 с подсчетом критериев Стьюдента (*t*), хи-квадрат (χ^2), Крускала — Уоллиса (KkW), медианного критерия (Mk). Статистически значимые различия определяли при уровне статистических различий $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы были статистически однородными по возрасту ($t = 0,4$, $P = 0,8$), полу ($\chi^2 = 0,3$, $P = 0,5$), возрасту в дебюте ХГН ($t = 0,5$, $P = 0,7$), продолжительности ХГН ($t = 0,1$, $P = 0,9$), морфологическому варианту ХГН ($\chi^2 = 0,2$, $P = 0,6$), возрасту в дебюте ХОЗЛ ($t = 0,5$, $P = 0,6$), ее продолжительности ($t = 0,4$, $P = 0,5$) и стадии ($\chi^2 = 1,1$, $P = 0,2$), степени выраженности нарушений функции внешнего дыхания ($\chi^2 = 2,4$, $P = 0,1$), медикаментозному лечению ХОЗЛ ($\chi^2 = 0,4$, $P = 0,8$) и ХГН ($\chi^2 = 2,6$, $P = 0,6$) (табл. 1).

Сравнение ОФВ₁ в 1-й группе до и после лечения ($KkW = 11,9$, $P = 0,006$ и $Mk = 21,1$, $P = 0,0001$), а также между группами больных в конце лечения ($KkW = 2,8$, $P = 0,01$ и $Mk = 17,6$, $P = 0,001$) показало статистически высокодостоверные различия (табл. 2). Статистически значимое уменьшение потребности в дополнительных ингаляциях с короткодействующими бронхоспазмолитиками в дневное время суток отмечено во 2-й группе ($KkW = 10,3$, $P = 0,0011$ и $Mk = 19,7$, $P = 0,0001$). Частота применения дополнительных ингаляций с бронхоспазмолитиками ночью оказалась статистически достоверной в обеих группах до и после лечения ($KkW = 11,1$, $P = 0,002$ и $Mk = 16,4$, $P = 0,004$; $KkW = 31,4$, $P = 0,0001$ и $Mk = 31,9$, $P = 0,0001$). Результаты влияния лечения на дополнительное назначение ингаляций с

короткодействующими бронхоспазмолитиками ночью между группами больных оказались высокодостоверными ($KkW = 22,4$, $P = 0,0001$ и $Mk = 22,9$, $P = 0,0001$) и свидетельствовали о значительном уменьшении потребности в ингаляциях во 2-й группе.

Ни один из двух режимов терапии не влиял на уровень протеинурии ($KkW = 1,5$, $P = 0,2$ и $Mk = 0,5$, $P = 0,4$; $KkW = 0,2$, $P = 0,5$ и $Mk = 1,7$, $P = 0,1$) и креатинина ($KkW = 0,3$, $P = 0,5$ и $Mk = 0,2$, $P = 0,6$; $KkW = 0,01$, $P = 0,9$ и $Mk = 0,05$, $P = 0,8$). По результатам лечения отмечена статистически достоверная разница между двумя группами больных по величине СКФ ($KkW = 4,5$, $P = 0,03$ и $Mk = 3,1$, $P = 0,03$) в сторону увеличения исследуемого показателя во 2-й группе.

В процессе применения адаптационного лечения не наблюдались негативные проявления ни в одном из случаев.

Табл. 3 содержит информацию об общности факторов прогрессии ХГН и ХОЗЛ. Особое значение имеет возраст, мужской пол, наличие АГ, курение, гиперсимпатикотония, воспаление [4, 5, 7]. Наиболее важными механизмами прогрессии как ХГН, так и ХОЗЛ, являются: тканевая гипоксия, оксидативный стресс, активация Т-лимфоцитов [6, 9]. Представленные данные об общности факторов прогрессирования и патогенетических механизмов дают возможность рассматривать сочетан-

Таблица 1. Характеристика больных, а также особенностей течения и лечения сочетанной патологии

Параметр	1-я группа (n = 34)	2-я группа (n = 35)
Возраст, годы	41,3 ± 2,7	42,8 ± 3,4
Пол, м / ж	29 / 5	27 / 8
Возраст в начале ХГН, годы	34,8 ± 1,1	36,2 ± 2,8
Продолжительность ХГН, годы	7,1 ± 2,2	7,0 ± 0,9
Морфологические варианты ХГН:		
мезангиопролиферативный	7 (20,6%)	5 (14,3%)
мезангиокапиллярный	2 (5,9%)	1 (2,8%)
Частота АГ	7 (20,6%)	8 (22,8%)
Возраст в начале ХОЗЛ, годы	23,6 ± 2,9	26,4 ± 3,7
Продолжительность ХОЗЛ, годы	18,1 ± 1,8	16,9 ± 2,5
Стадия ХОБЛ:		
I	17 (50,0%)	12 (34,3%)
II	17 (50,0%)	23 (65,7%)
Нарушения ФВД: незначительные	28 (82,4%)	22 (62,8%)
умеренные	6 (17,6%)	13 (37,1%)
Базисные средства для лечения ХОЗЛ:		
бета-2-агонисты	34 (100%)	34 (97,1%)
ингаляционные ГКГ	24 (70,6%)	19 (52,3%)
оральные метилксантины	5 (14,7%)	12 (34,3%)
Базисные средства для лечения ХГН и АГ:		
недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	4 (11,7%)	3 (8,6%)
дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	2 (5,9%)	—
ИАПФ/сартан	12 (35,3%)	9 (25,7%)
диуретики	1 (2,9%)	1 (2,8%)
дезагреганты	34 (100%)	35 (100%)

Таблица 2. Влияние лечения на бронхолегочные и почечные показатели

Показатель	Этап обследования	1-я группа (n = 47)	2-я группа (n = 30)
ОФВ ₁ , %	До лечения	63,7 ± 0,77	69,2 ± 1,62
	После лечения	72,6 ± 1,98	79,1 ± 2,97
Прирост ОФВ ₁ после ингаляции салбутамолом	До лечения	10,7	13,9
	После лечения	14,7	22,9
Потребность в дополнительных ингаляциях короткодействующим бронхоспазмолитиком днем	До лечения	2,7 ± 0,3	2,5 ± 0,25
	После лечения	1,9 ± 0,15	1,4 ± 0,08
Потребность в дополнительных ингаляциях короткодействующим бронхоспазмолитиком ночью	До лечения	3,5 ± 0,33	3,1 ± 0,3
	После лечения	2,5 ± 0,71	1,02 ± 0,02
Протеинурия, г/сут	До лечения	0,80 ± 0,08	0,75 ± 0,09
	После лечения	0,65 ± 0,09	0,88 ± 0,25
Креатинин крови, мкмоль/л	До лечения	86,8 ± 3,7	96,5 ± 3,4
	После лечения	89,5 ± 3,7	93,5 ± 3,6
СКФ, мл/мин	До лечения	63,1 ± 1,88	63,8 ± 1,66
	После лечения	65,8 ± 1,78	73,7 ± 2,55

Таблица 3. Общность некоторых факторов и механизмов прогрессирования ХГН и ХОЗЛ, а также благоприятные эффекты адаптационной терапии

	ХГН	ХОЗЛ
Факторы прогрессирования		
Возраст старше 45 лет	+	+
Мужской пол	+	+
Артериальная гипертензия	+ *	+ *
Гипергликемия	+	+
Дислиппротеидемия	+ *	+
Курение	+	+
Ожирение	+	+
Протеинурия	+	—
Высокобелковая диета	+	+
Воспаление	+ *	+ *
Инфекции	+	+ *
Бронхиальная гиперреактивность	—	+ *
Гиперсимпатикотония	+ *	+
Сопутствующая ИБС, нарушения сердечного ритма	+ *	+ *
Непереносимость базисных классов препаратов, используемых для лечения ХОЗЛ	—	+
Механизмы прогрессирования		
Тканевая гипоксия/ишемия	+ *	+ *
Гипервентиляция	+	—
Нарушение автоматизма дыхания	+	—
Активация Т-лимфоцитов (CD8 +), макрофагов и нейтрофилов	+ *	+
Активация протеиназ	+	+ *
Оксидативный стресс	+ *	+ *
Сенсибилизация к бактериям или вирусам	+	+
Активация факторов воспаления — интерлейкина-8, TNF-α, лейкотриена В4	+	+

Примечание. + наличие фактора,

— отсутствие фактора,

* торможение/устранение влияния неблагоприятного фактора или механизма прогрессирования под влиянием адаптационной терапии [1].

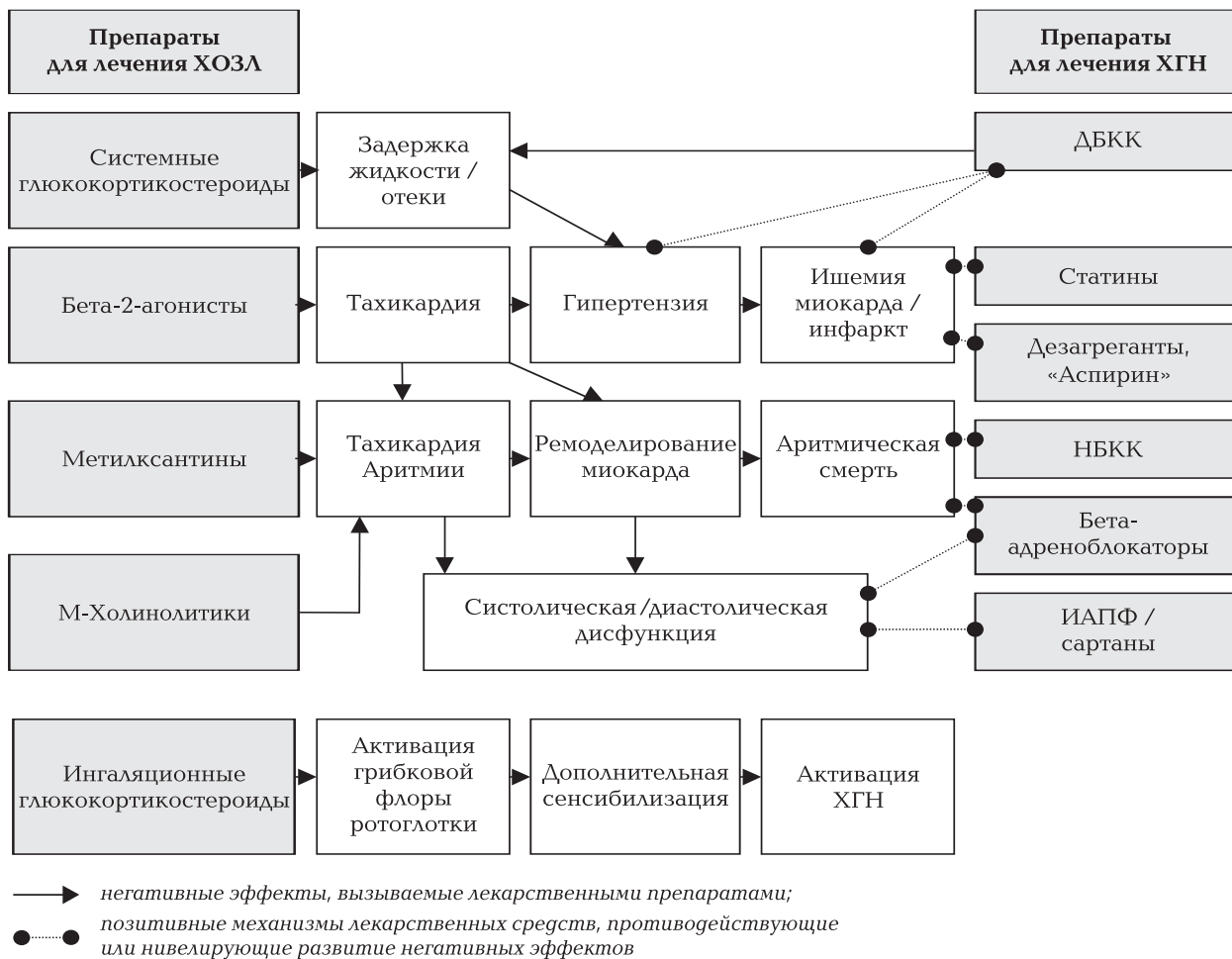


Рисунок. **Лекарственные взаимодействия при лечении сочетанной ренопульмональной патологии:**

ДБКК — дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов;
 НБКК — недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов;
 ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

ную ренопульмональную патологию с позиции синдрома. На основании известных лечебных механизмов ИНБГТ [1] можно полагать, что этот метод является универсальным, немедикаментозной технологией лечения, способной позитивно влиять на некоторые общие звенья патогенеза как легочного, так и почечного компонентов ренопульмонального синдрома. К доказанным эффектам ИНБГТ относят: оптимизацию доставки кислорода тканям, активацию дыхательных ферментов, угнетение процессов перекисного окисления липидов, стимуляцию легочного, сердечного и почечного неангиогенеза, уменьшение сосудистого периферического сопротивления и снижение системного артериального давления [1].

Одной из объективных сложностей, ограничивающих назначение адекватного лечения при сочетанной ренопульмональной патологии, является проблема лекарственного взаимодействия. В связи с этим мы сочли важным представить их на рисунке.

ВЫВОДЫ

ХГН и ХОЗЛ имеют общие факторы и механизмы прогрессии, что дает возможность рассматривать их с позиции ренопульмонального синдрома.

Комплексное лечение с использованием медикаментозных и адаптационных методов способствовало достоверному уменьшению признаков бронхиальной обструкции и снижению потребности в дополнительных ингаляциях с короткодействующими бронхоспазмолитиками как в дневное, так и ночное время суток, что было более эффективным, чем лекарственная терапия.

Ни один из использованных терапевтических режимов не влиял на уровень протеинурии и креатинина крови, но совместное применение лекарственной и адаптационной терапии способствовало увеличению СКФ.

Использование адаптационного лечения сочетанной ренопульмональной патологии позволит уменьшить актуальность межлекарственного взаимодействия.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. Гипоксита-рапия.— Элби-СПб, СПб, 2003.— 536 с.
2. Леценко И.В. Основные направления лечения хро-нической обструктивной болезни легких // Тер. архив.— 2007.— № 5.— С. 75—84.
3. Пиріг Л.А. Нефрологічна допомога в Україні — су-часний стан та шляхи удосконалення // Журн. практич-ного лікаря.— 2008.— № 1.— С. 2—5.
4. Di Fazio I., Franzoni S., Frisoni G.B. et al. Predictive role of single diseases and their combination on recovery of balance and gait in disabled elderly patients // J. Am. Med. Dir. Assoc.— 2006.— Vol. 7, N 4.— P. 208—211.
5. Hirayama K., Yamagata K., Kobayashi M., Koyama A. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomeru- lonephritis survey in Japan // Clin. Exp. Nephrol.— 2008.— Vol. 8, N 2.— P. 13—18.
6. Horwich T.B., Fonarow G.C. Reverse epidemiology beyond dialysis patients: chronic heart failure, geriatrics, rheumatoid arthritis, COPD, and AIDS // Semin. Dial.— 2007.— Vol. 20, N 6.— P. 549—553.
7. Janssen D.J., Wouters E.F., Schols J.M., Spruit M.A. Self-perceived symptoms and care needs of patients with severe to very severe chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure or chronic renal failure and its con- sequences for their closest relatives: the research protocol // BMC Palliat. Care.— 2008.— Vol. 7, N 1.— P. 5—10.
8. Pierson D.J. Respiratory considerations in the patient with renal failure // Respir. Care.— 2006.— Vol. 51, N 4.— P. 413—422.
9. Wong M.G., Suzuki Y., Tanifuji C. et al. Peritubular ischemia contributes more to tubular damage than protein- uria in immune-mediated glomerulonephritis // J. Am. Soc. Nephrol.— 2008.— Vol. 19, N 2.— P. 290—297.

**РЕНОПУЛЬМОНАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ:
СПІЛЬНІСТЬ МЕХАНІЗМІВ ПРОГРЕСУВАННЯ
ТА ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ АДАПТАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ**

I.V. Mukhin

У роботі наведено чинники, механізми прогресування ренопульмонального синдрому та обґрунтована доціль- ність застосування адаптаційної терапії для лікування поєднаної патології.

**RENO-PULMONARY PATHOLOGY:
COMMONALITY OF THE PROGRESSION MECHANISMS
AND AFFICACY OF ADAPTIVE TREATMENT**

I.V. Mukhin

The article presents the factors, mechanism of reno-pulmonary syndrome progression, and gives the ground for the rational use of adaptive therapy for the treatment of combined pathology.