



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**АКІМОВА ЛЛІЯ СЕРГІЇВНА**

УДК 616.61-008.6:616.12-008.331.1:616.24-036.12

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ БЕЗСИМПТОМНОГО  
УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ  
ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ  
ЛЕГЕНЬ**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Л.С. Акімова

Науковий керівник – **Доценко Сергій Якович**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2026



## АНОТАЦІЯ

*Акімова Л.С.* Патогенетичні та прогностичні аспекти безсимптомного ураження нирок при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2026.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального завдання сучасної медицини, яке полягає в удосконаленні доклінічної діагностики та прогнозування перебігу безсимптомного порушення функціонального стану нирок із дослідженням ключових факторів формування ренальної дисфункції у пацієнтів із коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби II стадії (ГХ) та хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD 2, 3) (ХОЗЛ).

Дане дослідження включало проведення дворазового комплексного клінічного обстеження та динамічне спостереження за 120 пацієнтами обох статей, віком від 30 до 86 років. Пацієнти були розподілені на 3 клінічні групи: перша група порівняння включала 30 хворих на ГХ з 2-3 ступенем артеріальної гіпертензії (АГ), з різним рівнем кардіоваскулярного ризику (середній вік по групі склав  $52,93 \pm 1,05$  року; співвідношення чоловіки/жінки 73,33/26,67% відповідно); другу групу порівняння склали 30 осіб із монопатологією ХОЗЛ (середній вік -  $47,5 \pm 1,92$  роки; співвідношення чоловіки/жінки – 86,67/13,33%); в третю, яка була основною досліджуваною групою, увійшло 60 пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ (середній вік  $59,73 \pm 1,59$  роки, гендерне співвідношення за чоловічою/жіночою статтю 73,33/26,67% відповідно). Усі обстежені не мали ознак клінічно значущої кардіальної (збережена фракція викиду, висока толерантність до



фізичного навантаження) та ниркової (стійка протеїнурія, виражене зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і підвищення креатиніну крові, набряки, нестабільна АГ, зміни сечового осаду та електролітний дисбаланс) дисфункцій. У деяких хворих верифікували наявність надлишкової маси тіла та ожиріння.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (донорів з відділення клінічної та лабораторної трансфузіології КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР) віком від 31 до 69 років, гендерне співвідношення за чоловічою/жіночою статтю – 65,0/35,0%.

Відповідно до мети та завдань використано наступні методи: загальноклінічні, інструментальні (ДМАТ, спірографія, доплерографія ренального кровотоку), лабораторні методи (рутинні загальні та біохімічні (включаючи сечовину)), імунотурбідиметричні (сечова екскреція альбуміну та  $\beta$ 2-мікроглобуліну), імуноферментні (інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та трансформуючий фактор росту  $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1)), аналіз альбумінурії (АУ) за допомогою реагентних індикаторних стрип-тестів, розрахунок ШКФ за СКД-ЕРІ та Cockcroft-Gault, визначення функціонального ниркового резерву за кліренсом ендogenous креатиніну до та після проведення пероральної проби з білком (ФНР), показники якості життя (анкетування САТ, SGRQ, SF-36), статистичні методи обробки інформації.

Отримані результати свідчать, що як ізольований перебіг ГХ та ХОЗЛ, так і їх поєднання супроводжуються негативними змінами ниркової фільтраційної здатності та функціонального резерву. Поєднання ГХ та ХОЗЛ асоціюється з найбільш глибоким виснаженням адаптаційних можливостей нирок, що підтверджується достовірними міжгруповими відмінностями, причому майже у 2/3 хворих присутні ознаки ренальної дисфункції у вигляді порушення резервної здатності нирок пропорційно збільшувати ШКФ, що свідчить про прогресування процесів гіперфільтрації у нефронах.

За даними оцінки критерія згоди Pearson та контингентних таблиць, у хворих на ГХ у коморбідності з ХОЗЛ у нижньому терцилі показника ФНР достовірно частіше реєструвалися несприятливі порушення респіраторної функції легень (зниження індексу Тіффно ( $\chi^2=10,03$ ,  $p=0,002$ )), а також кейси поєднання



мікроальбумінурії (МАУ) із елевацією васкулярної резистивності судин русла (пульсаційний індекс міждольових гілок (PI МГ НА)  $>1,05$  умов.од.,  $\chi^2=14,44$ ,  $p<0,001$ ) у порівнянні із верхнім терцилем, що вказує на спряженість певних патологічних процесів порушення ауторегуляторних механізмів ШКФ та вентиляційно-респіраторних порушень при ГХ на тлі ХОЗЛ. Стратифікація параметрів адаптаційного резерву фільтрації та доплерівського спектру ниркового кровотоку за клініко-демографічними особливостями хворих показала, що значення порушення ФНР та погіршення швидкісних параметрів ниркового кровотоку та зростання васкулярного опору на рівні міждольових гілок ниркової артерії в найбільшій мірі негативно детермінували такі показники, як вік хворих, тривалість АГ та тяжкість ХОЗЛ.

Збільшення тривалості ХОЗЛ понад 5 років також супроводжується достовірним погіршенням фільтраційної функції нирок, що проявляється підвищенням рівня креатиніну крові, зниженням базального та стимульованого кліренсу креатиніну і різким виснаженням ФНР. При коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ зниження ниркового резерву є ще більш глибоким, що підтверджує адитивний негативний вплив поєднаної серцево-легеневої патології на ниркові адаптаційні механізми та свідчить про наявність інтрагломерулярної гіпертензії та гіперфільтрації. Найбільш виражені зміни показників резерву ниркової функції спостерігалися у хворих із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, у яких відзначалося значне підвищення як базального, так і стимульованого кліренсу креатиніну, а також мінімальні значення ФНР, що може розцінюватися як прояв напруження компенсаторно-адаптаційних механізмів ниркової гемодинаміки у відповідь на хронічне поєднання системної АГ та гіпоксичного ушкодження.

Оцінка динаміки ключових параметрів паттерну ниркового кровотоку на рівні загального стовбуру (ЗС), сегментарних (СГ) та міждольових гілок (МГ) ниркових артерій (НА) свідчить про наявність достовірно значущих патологічних змін, особливо в умовах коморбідності ГХ та ХОЗЛ. Еволюція патологічних змін кількісних показників індексів опору судинної системи нирок паралельно зі зниженням перфузії виявилася більш виразною при наявності синтропії ГХ та ХОЗЛ:



відзначено достовірне зростання показників пікової систолічної ( $V_{ps}$ ), діастолічної ( $V_d$ ) і усередненої за часом максимальної ( $T_{AMX}$ ) швидкостей кровотоку, пульсаційного (PI) та індексу резистентності (RI) та на рівні зрізу ЗС, СГ та МГ НА, що свідчить про порушення ниркової гемодинаміки із підвищенням мікроваскулярної резистивності судин русла міждольових гілок ( $p < 0,05$ ).

Коморбідний перебіг ГХ і ХОЗЛ асоціюється з максимальними відсотковими відхиленнями всіх досліджуваних показників, що свідчить про більш глибоке ураження нефронів та прогресування кардіоренальних порушень. Збільшення тривалості ХОЗЛ понад 5 років у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ також асоціюється з достовірним зниженням депураційної функції нирок і прогресуванням гломерулярного та тубулярного ушкодження, що проявляється зменшенням ШКФ і кліренсу креатиніну на тлі зростання екскреції альбуміну та  $\beta_2$ -мікроглобуліну. У хворих із коморбідним перебігом ГХ у коморбідності з ХОЗЛ у осіб когорти GOLD 3 достовірно частіше зареєстровано наявність МАУ ( $\chi^2=8,13$ ;  $p=0,004$ ) та підвищеної  $\beta_2$ -мікроглобулінурії ( $\beta_2$ -МГУ) більше 800 мкг/мл ( $\chi^2=14,97$ ;  $p < 0,001$ ).

Отримані дані свідчать, що у хворих на ГХ та ХОЗЛ має місце достовірна активація як прозапальної (IL-1 $\beta$ ), так і профібротичної (TФР- $\beta_1$ ) ланок імунної відповіді, причому найбільш виражені порушення метаболізму цих цитокінів реєструються за умов коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ, що вказує на синергічний ефект АГ та хронічного запалення/гіпоксії у формуванні системного запально-фібротичного фенотипу, потенційно залученого до формування нефропатії.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

На основі проведеного дослідження пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХОЗЛ, дисертантом встановлено сукупність концептуально значущих результатів. Одержано нові дані відносно стану інтратренального кровотоку та змін рівня цитокінів (IL-1 $\beta$ , TФР- $\beta_1$ ) в залежності від клінічних особливостей при коморбідності ГХ на тлі ХОЗЛ. Визначено взаємозв'язок між рівнем цитокінів системного запалення та показниками функціонального стану нирок у хворих із цією коморбідною патологією. Розроблено багатопродикторну факторну математичну



модель персональної апріорної оцінки рівня уринарної екскреції альбуміну на підставі комплексного аналізу низки потенційних клінічних чинників на доклінічному етапі. Показано наявність статистично значущої асоціації між виразністю об'єктивних ознак бронхіальної обструкції та порушенням якості життя (за даними опитувальників SGRQ та SF-36) із рівнем експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 в досліджуваній кардіореспіраторній когорті. Згідно проведеного кластерного аналізу й оцінки дендрограми отримано нові дані, що у хворих на ГХ на тлі ХОЗЛ з субклінічними проявами нефропатії, наявна ієрархічно організована система взаємозв'язків, в якій інфламаторно-фібротичні та гемодинамічні механізми, а також тяжкість клінічного перебігу ХОЗЛ формують патогенетичне ядро для розвитку ренальної дисфункції. Обґрунтовано використання рівня ІЛ-1 $\beta$  сироватки крові як потенційного предиктора формування нефропатії при ГХ на тлі ХОЗЛ. Запропоновано і статистично обґрунтовано адаптивне рівняння логістичної регресії для розрахунку індивідуальної 1,5-річної ймовірності виникнення первинної сурогатної кінцевої точки (зниження ФНР більш, ніж на 50% на тлі виникнення МАУ) та вірогідності розвитку нефропатії в рамках кількісної оцінки ризику у хворих із поєднаною кардіореспіраторною патологією. Сформовано та узагальнено дані стосовно 1,5 річного відносного ризику та відношення шансів зниження ШКФ на 10% у поєднанні з дебютом МАУ у пацієнтів з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ та рівнем ІЛ- $\beta$ 1 >15 пг/мл.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Отримані результати мають важливе теоретичне та практичне значення для розуміння механізму розвитку порушення функціонального стану нирок у хворих на ГХ та ХОЗЛ. Аналіз отриманих даних довів важливість комплексного нефроакцентованого дообстеження пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ в рамках верифікації доклінічної ренальної дисфункції, що створює підґрунтя для своєчасного вибору раціональної стратегії ведення та лікування хворих групи ризику з метою попередження розвитку нефропатії та хронічної ниркової недостатності (ХНН) в перспективі. Статистично підтверджено і оптимізовано підходи до формування групи підвищеного ризику розвитку ренальної дисфункції серед хворих на ГХ та



ХОЗЛ, що дозволяє своєчасно визначати контингент пацієнтів, які потребують посиленого нефрологічного моніторингу. Доведено, що при коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ необхідно досліджувати рівень ІЛ- $\beta$ 1 і при підвищенні рівня понад 15 пг/мл стратифікувати пацієнтів до групи високого ризику розвитку ураження нирок у найближчі 1,5 роки. Модифіковано та клінічно апробовано метод визначення ймовірності розвитку порушень функціонального стану нирок при ГХ та ХОЗЛ шляхом оцінки рівня експресії ТФР- $\beta$ 1 (специфічність 89,47%, чутливість 90,91%).

**Публікації.** Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю висвітлені в наукових журналах та в матеріалах науково-практичних конференцій. За матеріалами роботи опубліковано 12 робіт, з них 3 статті у фахових виданнях України (1 стаття відноситься до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»), 9 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій різного рівня.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, коморбідність, артеріальний тиск, збережена фракція викиду, ожиріння, ниркова дисфункція, цитокіни, клінічна практика, прогнозування, клінічний перебіг, толерантність до фізичного навантаження, якість життя.

## ANNOTATION

*Akimova L.S.* Pathogenetic and prognostic aspects of asymptomatic kidney damage in the comorbid course of essential hypertension and chronic obstructive pulmonary disease – Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – «Medicine» (22 Healthcare). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.



This dissertation is focused on resolving a current challenge in modern medicine, which is improving preclinical diagnosis and predicting the course of asymptomatic renal dysfunction, by studying key factors in the development of renal dysfunction in patients with comorbidity of essential hypertension stage II (EH) and chronic obstructive pulmonary disease (GOLD 2, 3) (COPD).

This study included two complex clinical examinations and follow-up observations of 120 patients of both genders, aged between 30 and 86 years. Patients were divided into three clinical groups: the first comparison group included 30 patients with EH with grade 2-3 arterial hypertension (AH), with varying degrees of cardiovascular risk (the mean age in this group was  $52,93 \pm 1,05$  years; male/female ratio 73,33/26,67% accordingly); the second comparison group comprised 30 patients with COPD as the monopathology (mean age  $47,5 \pm 1,92$  years; male/female ratio – 86,67/13,33%); the third group, which was the main study group, consists of 60 patients with EH with grade 2-3 AH and COPD (mean age –  $59,73 \pm 1,59$  years, male/female ratio – 73,33/26,67% respectively). All subjects examined showed no signs of clinically significant cardiac (preserved ejection fraction, high exercise tolerance) or renal (persistent proteinuria, marked reduction in GFR, elevated serum creatinine, oedema, unstable arterial hypertension (AH), changes in urine sediment and electrolyte imbalance) dysfunction. In some patients, overweight and obesity were confirmed.

The control group consisted of 20 essentially healthy individuals (donors from the Department of Clinical and Laboratory Transfusion Medicine of the Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, Zaporizhzhia Regional Council) aged between 31 and 69 years, with a male-to-female ratio of 65,0% to 35,0%.

In accordance with the aim and tasks, the following methods were used: general clinical, instrumental (ambulatory blood pressure monitoring, spirometry, renal Doppler ultrasound), laboratory methods (routine general and biochemical tests (including urea)), immunoturbidimetric (urinary excretion of albumin and  $\beta$ 2-microglobulin), immunoenzymatic (interleukin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) and transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)), analysis of albuminuria using reagent indicator strip tests, calculation of GFR using the CKD-EPI and Cockcroft-Gault formulas, determination of functional renal reserve based



on endogenous creatinine clearance before and after an oral protein loading test (FRR), quality of life indicators (CAT, SGRQ, SF-36), statistical methods of data analysis.

The results obtained indicate that both isolated cases of essential hypertension (EH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as their combination, are accompanied by adverse changes in renal filtration capacity and functional reserve. The combination of EH and COPD is associated with the most severe depletion of the kidneys adaptive capacity, as confirmed by statistically significant differences between groups, with nearly two-thirds of patients exhibiting signs of renal dysfunction in the form of impaired renal reserve capacity to proportionally increase GFR, indicating the progression of hyperfiltration processes in the nephrons.

According to the results of the Pearson correlation test and contingency tables, patients with EH and COPD comorbidity in the lower tertile of the FNR index were significantly more likely to exhibit adverse respiratory function abnormalities (a decrease in the Tiffno index ( $\chi^2=10,03$ ,  $p=0,002$ )), as well as cases of MAU combined with elevated vascular resistance in the interlobar branches of the renal artery ( $PI\ IBRA >1,05$ ,  $\chi^2=14,44$ ,  $p<0,001$ ) compared with the upper tertile, indicating a correlation between certain pathological processes involving disturbances of the autoregulatory mechanisms of renal blood flow and ventilatory-respiratory disturbances in EH on the background of COPD. Stratification of the parameters of the adaptive filtration reserve and the Doppler spectrum of renal blood flow according to the clinical -demographic characteristics of patients showed that the degree of GFR impairment, deterioration in the velocity parameters of renal blood flow, and increased vascular resistance at the level of the interlobar branches of the renal artery were most strongly negatively determined by such indicators as patient age, duration of hypertension, and severity of COPD.

An increase in the duration of COPD over 5 years is also accompanied by a significant deterioration in renal filtration function, manifested by elevated serum creatinine levels, reduced basal and stimulated creatinine clearance, and a marked decline in glomerular filtration rate (GFR). In cases of comorbidity of EH and COPD, the reduction in renal reserve is even more severe, confirming the cumulative negative impact of combined cardiopulmonary pathology on renal adaptive mechanisms and indicating the presence of



intraglomerular hypertension and hyperfiltration. The most pronounced changes in indicators of renal reserve were observed in patients with a combined course of EH and COPD, in whom there was a significant increase in both basal and stimulated creatinine clearance, as well as minimal values of FRR, which may be interpreted as a manifestation of the exertion of compensatory-adaptive mechanisms of renal haemodynamics in response to the long-term combination of systemic hypertension and hypoxic damage.

Assessment of the dynamics of key parameters of the renal blood flow pattern at the level of the common trunk (CT), segmental (SB) and interlobar branches (IB) of the renal arteries (RA) indicates the presence of statistically significant pathological changes, particularly in the context of comorbidity of EH and COPD. The progression of pathological changes in the quantitative indices of renal vascular resistance, in parallel with a reduction in perfusion, was more pronounced in the presence of comorbidity of EH and COPD: a significant increase was noted in the indices of peak systolic ( $V_{ps}$ ), diastolic ( $V_d$ ) and time-averaged maximum (TAMX) blood flow velocities, pulsatility index (PI) and resistance index (RI) at the levels of the CT, SB and IB of the RA, indicating impaired renal haemodynamics with increased microvascular resistance in the vessels of the interlobar branches ( $p < 0.05$ ).

The comorbid course of EH and COPD is associated with the maximum percentage deviations in all studied parameters, indicating more severe damage to the nephrons and the progression of cardiorenal dysfunction. An increase in the duration of COPD more than 5 years in patients with a comorbid course of EH and COPD is also associated with a significant reduction in renal depuration function and the progression of glomerular and tubular damage, manifested by a decrease in GFR and creatinine clearance on the background of increased excretion of albumin and  $\beta_2$ -microglobulin. In patients with EH comorbid with COPD in the GOLD 3 cohort, the presence of microalbuminuria ( $\chi^2=8,13$ ;  $p=0,004$ ) and elevated  $\beta_2$ -microglobulin levels exceeding 800  $\mu\text{g/ml}$  ( $\chi^2=14,97$ ;  $p < 0,001$ ) were found.

The data obtained indicate that in patients with EH and COPD, there is a significant activation of both the pro-inflammatory (interleukin- $1\beta$ ) and profibrotic (TGF- $\beta 1$ ) components of the immune response, with the most pronounced disturbances in the



metabolism of these cytokines being noted in the context of a comorbidity of EH and COPD, suggesting a synergistic effect of hypertension and chronic inflammation/hypoxia in the development of a systemic inflammatory-fibrotic phenotype, potentially involved in the development of nephropathy.

### **Scientific novelty of the results obtained**

Based on the study of patients with EH in combination with COPD, the author has established a number of conceptually significant findings. New data have been obtained regarding the condition of intrarenal blood flow and changes in cytokine levels (IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1) depending on clinical characteristics in cases of comorbid course of EH and COPD. A correlation was identified between the levels of systemic inflammatory cytokines and indicators of renal function in patients with this comorbid condition. A multi-predictor factor mathematical model for the personalised apriori assessment of urinary albumin excretion was formulated based on a comprehensive analysis of a range of potential clinical factors at the preclinical stage. A statistically significant association was demonstrated between the severity of objective signs of bronchial obstruction and impaired quality of life (according to the SGRQ and SF-36 questionnaires) and the expression levels of IL-1 $\beta$  and TGF- $\beta$ 1 in the studied cardiorespiratory cohort. According to the cluster analysis and dendrogram evaluation, new data have been obtained indicating that in patients with EH on the background of COPD with subclinical manifestations of nephropathy, there is a hierarchically organized system of interrelationships in which inflammatory-fibrotic and haemodynamic mechanisms, as well as the severity of the clinical course of COPD, form the pathogenetic core for the development of renal dysfunction. The use of serum IL-1 $\beta$  levels as a potential predictor of nephropathy development in EH on the background of COPD has been substantiated. An adaptive logistic regression equation has been proposed and statistically validated for calculating the individual 1,5-year probability of the occurrence of the primary surrogate endpoint (a reduction in FRR of more than 50% on the background of MAU appearance) and the likelihood of nephropathy development as part of a quantitative risk assessment in patients with combined cardiorespiratory pathology. Data have been compiled and summarised regarding the 1,5-year relative risk and odds



ratio of a 10% reduction in GFR in combination with the onset of MAU in patients with EH comorbid with COPD and an IL- $\beta$ 1 level  $>15$  pg/ml.

### **Clinical significance of the results obtained**

The results obtained have important theoretical and clinical significance for understanding the mechanism of development of renal dysfunction in patients with EH and COPD. Analysis of the data has demonstrated the importance of comprehensive nephrology-focused follow-up examinations of patients with EH and COPD as part of the verification of preclinical renal dysfunction, which provides a basis for the timely selection of a rational management and treatment strategy for patients in the risk group in order to prevent the development of nephropathy and CKD in the future. Statistically validated and optimised approaches to the formation of a group of increased risk for the development of renal dysfunction among patients with EH and COPD, which allows for the early identification of patients requiring enhanced nephrological monitoring. It has been demonstrated that in cases of comorbid EH and COPD, it is necessary to determine the level of IL- $\beta$ 1 and, if the level exceeds 15 pg/ml, to stratify patients into a high-risk group for the development of renal impairment within the next 1,5 years. A method for determining the probability of developing renal dysfunction in patients with EH and COPD by assessing TGF- $\beta$ 1 expression levels has been modified and clinically validated (specificity 89,47%, sensitivity 90,91%).

### **Publications.**

The main results and new scientific provisions of the dissertation are fully covered in scientific journals and in the materials of scientific and practical conferences. 12 scientific works were published on the topic of the dissertation research, including 1 article in specialized scientific publications of Ukraine (1 article refer to the international scientometric database «Web of Science»), 9 theses in the materials of congresses and conferences.

**Keywords:** *essential hypertension, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, blood pressure, preserved ejection fraction, obesity, renal dysfunction, cytokines, clinical practice, prognosis, clinical course, exercise tolerance, quality of life.*



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Акімова Л.С. Стан ниркової гемодинаміки при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби II стадії та хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2024; Том 24, №4 (88): 4-13. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.4>

2. Доценко С.Я., Акімова Л.С. Порухення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. *Запорізький медичний журнал*. 2025; Том 27, № 1 (148): 31-37. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.1.316508> (Здобувачем проведено розробку концепції і дизайну дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретацію даних, написання статті; Доценко С.Я. – редагування статті, остаточне затвердження статті).

3. Акімова Л.С. Патолофізіологічне значення порушення експресії цитокінів при формуванні ренальної дисфункції в умовах супутнього перебігу хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2025; Том 25, №4 (92): 5-12. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.5>

### **Опубліковані праці апробаційного характеру:**

4. Акімова Л.С. Клінічні зміни ниркового резерву у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II-III стадії у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії. The X International scientific and practical conference “Current challenges of science and education”, June 3-5, 2024, Berlin, Germany. p. 56-58.



5. Акімова Л.С. Особливості порушення ренальної гемодинаміки у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії у коморбідності з гіпертонічною хворобою II стадії. The VII International scientific and practical conference “European congress of scientific achievements”, July 15-17, 2024, Barcelona, Spain. p. 37-39.

6. Акімова Л.С. Патогенетичні чинники виникнення та прогресування порушення функції нирок у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. Мультидисциплінарний науковий часопис «Нотатки сучасної науки» №19 від 17.10.2024р., Публікація в межах науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної науки: історія, теорія, практика», м. Харків, 17-19 жовтня, 2024 р., с. 10-12. ISSN 2786-6777 (online) DOI: <https://doi.org/10.61718/nsn>

7. Акімова Л.С. Роль загострень хронічного обструктивного захворювання легень у швидкості прогресування хронічного ураження нирок у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II-III стадії у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії. The XLIV International scientific and practical conference «The impact of scientific research on the development of the modern world», October, 23-25, 2024, Dubrovnik, Croatia, p. 143-145. ISBN 978-617-8427-34-4 DOI: <https://doi.org/10.70286/ISU-23.10.2024>

8. Liliia Akimova. Changes in functional renal reserve as an early marker of renal dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension. The IX International Scientific and Theoretical Conference «Theory and practice of modern science», March, 28, 2025, Krakow, Poland, p.161-162. ISBN 979-8-88955-779-1 DOI <https://doi.org/10.36074/scientia-28.03.2025>

9. Liliia Akimova. Application of ultrasound renal doppler to detect changes in renal haemodynamics in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension. The VIII International Scientific and Theoretical Conference «Science of XXI century: development, main theories and achievements», May, 02, 2025, Hague, Netherlands, p. 220-222. ISBN: 979-8-89660-278-1. DOI: <https://doi.org/10.36074/scientia-02.05.2025>



10. Акімова Л.С. Використання опитувальників SGRQ та SF-36 в оцінці якості життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою та хронічним обструктивним захворюванням легень. The VIII International Scientific and Practical Conference «Scientific practice: modern and classical research methods», September, 05, 2025, Boston, USA, p. 214-218. ISBN 978-617-8440-82-4 ISBN 979-8-89217-803-7 (PDF) DOI: <https://doi.org/10.36074/logos-05.09.2025.038>

11. Акімова Л.С. Оцінка екскреторної функції нирок у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та хронічним обструктивним захворюванням легень на підставі визначення рівня креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації. The IX International Scientific and Practical Conference «Theoretical and empirical scientific research: concept and trends», October, 10, 2025, Oxford, United Kingdom, p. 266-269. ISBN 978-617-8440-83-1 ISBN 978-1-8380555-1-6 (PDF) DOI: <https://doi.org/10.36074/logos-10.10.2025.053>

12. Акімова Л.С. Оцінка стимульованої фільтраційної функції нефронів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та хронічним обструктивним захворюванням легень шляхом визначення функціонального ниркового резерву. The X Correspondence International Scientific and Practical Conference «An Integrated approach to science modernization: methods, models and multidisciplinary», October, 17, 2025, Vienna, Austria, p. 853-856. ISSN 2710–3056 DOI: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.17.10.2025.101>



## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	18
Вступ.....	20
РОЗДІЛ 1 Закономірності ураження нирок при гіпертонічній хворобі, хронічному обструктивному захворюванні легень та їх коморбідному перебігу: основні патофізіологічні ланки та предиктори (огляд літератури) .....	27
1.1 Механізми формування нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу .....	27
1.2 Патогенетичні аспекти порушення функціонального стану нирок у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень .....	37
1.3 Особливості формування ренальної дисфункції у пацієнтів з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень .....	47
РОЗДІЛ 2 Матеріали та методи дослідження.....	53
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	53
2.2 Методи дослідження.....	62
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	67
РОЗДІЛ 3 СТАН АДАПТАЦІЙНОГО ФІЛЬТРАЦІЙНОГО ПОТЕНЦІАЛУ НЕФРОНІВ У ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ .....	69
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ДОПЛЕРІВСЬКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РЕНАЛЬНОГО КРОВОТОКУ Й ВНУТРІШНЬОНИРКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ .....	85
РОЗДІЛ 5 ЗМІНИ ДЕПУРАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ТА УРИНАРНОЇ ЕКСКРЕЦІЇ МІКРОПРОТЕЇНІВ В УМОВАХ СИНТРОПІЇ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ .....	101
РОЗДІЛ 6 ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСПРЕСІЇ ЦИТОКІНІВ В ПРОЦЕСІ ФОРМУВАННЯ НИРКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНІМ	



0035209605468958

ПЕРЕБІГОМ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ .....	118
6.1 Особливості змін профілю експресії інтерлейкіну-1 $\beta$ та трансформуючого фактору росту $\beta$ 1 у досліджуваних клінічних групах .....	118
6.2 Взаємозв'язок змін якості життя та параметрів функціонального стану нирок при гіпертонічній хворобі у коморбідності із хронічним обструктивним захворюванням легень .....	131
6.3 Оцінка клініко-діагностичного та прогностичного значення порушень експресії інтерлейкіну-1 $\beta$ та трансформуючого фактору росту $\beta$ 1 у пацієнтів із гіпертонічною хворобою на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в рамках статистичного моделювання .....	134
РОЗДІЛ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	158
Висновки.....	171
Практичні рекомендації.....	174
Список використаних джерел.....	175
ДОДАТОК А Акти впровадження .....	212
ДОДАТОК Б Список опублікованих праць на тему дисертації .....	221
ДОДАТОК В Відомості про апробацію результатів дисертації .....	224
ДОДАТОК Г Таблиці до розділу 3 .....	225
ДОДАТОК Д Таблиці до розділу 4 .....	238
ДОДАТОК Е Таблиці до розділу 5 .....	254



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	- артеріальна гіпертензія
АТ	- артеріальний тиск
АУ	- альбумінурія
АФК	- активні форми кисню
ГХ	- гіпертонічна хвороба
ЗС НА	- загальний стовбур ниркових артерій
ІКП	- індекс клубочкової проникності
ІІ	- інтерлейкін
ІІ-1 $\beta$	- інтерлейкін 1 $\beta$
ІМТ	- індекс маси тіла
ІПГ	- індекс площі гіпертензії
ІПГСАТ(доб)	- індекс площі гіпертензії систолічного артеріального тиску за добу
ІСЗ	- індекс системного імунного запалення
ІХС	- ішемічна хвороба серця
ІЧГ	- індекс часу гіпертензії
МАУ	- мікроальбумінурія
МГ НА	- міждольові гілки ниркових артерій
МГУ	- мікроглобулінурія
НА	- ниркові артерії
ОФВ1	- об'єм форсованого видиху за першу секунду
РААС	- ренін-ангіотензин-альдостеронова система
СГ НА	- сегментарні гілки ниркових артерій
СерАТ (доба)	- середній АТ за добу
СРБ	- С-реактивний білок
ТФР- $\beta$ 1	- трансформуючий фактор росту $\beta$ 1
ФЖЄЛ	- форсована життєва ємність легень
ХНН	- хронічна ниркова недостатність
ХОЗЛ	- хронічне обструктивне захворювання легень



XCH	- хронічна серцева недостатність
XXH	- хронічна хвороба нирок
ЦД	- цукровий діабет 2 типу
ШКФ	- швидкість клубочкової фільтрації
ADMA	- асиметричний диметиларгінін
Ang II	- ангіотензин II
CaSR	- кальцій-чутливий рецептор
CKD-EPI	- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
Cys	- цистатин С
eGFR	- розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
ESRD	- End-Stage Renal Disease
HIF	- фактори, індуковані гіпоксією
IFN- $\gamma$	- інтерферон-гамма
MCP-1	- моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1
mMRC	- modified Medical Research Council
NF- $\kappa$ B	- нуклеарний фактор «каппа-бі»
NO	- оксид азоту
PI	- пульсаційний індекс
RI	- індекс резистентності
SGRQ	- респіраторний опитувальник госпіталю Святого Георгія
TAMX	- усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку
TNF- $\alpha$	- фактор некрозу пухлин-альфа
uACR	- співвідношення альбумін/креатинін у сечі
Vd	- кінцева діастолічна швидкість кровотоку
Vps	- пікова систолічна швидкість кровотоку
Vps/Vd	- систоло-діастолічне співвідношення
$\beta$ 2-МГУ	- $\beta$ 2- мікроглобулінурія



## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Загальновідомо, що нирки є органом-мішенню, який вражається при багатьох захворюваннях внутрішніх органів. Тривалий пошкоджувальний вплив на нирки, незалежно від особливостей патофізіології конкретного захворювання, може призвести до формування хронічної хвороби нирок (ХХН) [1]. За оцінками експертів, ХХН вражає понад 850 мільйонів людей у всьому світі та є основним фактором ризику серцево-судинних захворювань та смертності, що робить її вивчення глобальною проблемою медичної науки і практики [2]. Прогресування ХХН зазвичай відбувається приховано і клінічний маніфест ознак ураження нирок відбувається на незворотних стадіях їх ушкодження. Саме тому раннє виявлення осіб з ризиком зниження функції нирок та своєчасні профілактично-лікувальні заходи мають першочергове значення, і виявлення маркерів раннього ушкодження нирок є актуальним питанням в клініці внутрішніх хвороб [3, 4].

Наразі досить детально вивчені аспекти ураження нирок при серцево-судинних і ендокринних захворюваннях, і основними нозологіями, що сприяють формуванню ураження нирок вважають гіпертонічну хворобу (ГХ), ішемічну хворобу серця (ІХС), дисліпідемії і цукровий діабет (ЦД) [5]. Доведено, що розвиток ГХ супроводжується вираженими змінами гемодинаміки, підвищенням судинної жорсткості, ремоделюванням судинного русла та ендотеліальною дисфункцією, що робить нирки дуже вразливими до підвищеного артеріального тиску (АТ) і запускає формування ниркової дисфункції з виникненням інтрагломерулярної гіпертензії, структурних пошкоджень, мікроальбумінурії (МАУ) та із прогресуючим зниженням фільтраційної здатності [6-8].

В останні десятиліття змінюється парадигма погляду на патобіологію хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), і все більша кількість досліджень демонструє, що ХОЗЛ – це захворювання, яке виходить за межі респіраторної системи і супроводжується формуванням прозапального стану на рівні всього організму, і цей хронічний запальний процес є важливим потенційним



ушкоджувальним чинником, що впливає на структуру і функцію нирок [9]. Але досліджень, які вивчали б механізми формування, перебіг і наслідки ураження нирок при ХОЗЛ на сьогоднішній день недостатньо для формування чітких стратегій профілактики, виявлення та лікування. Так само дуже мало досліджень, що присвячені вивченню ураження нирок при коморбідному перебігу ХОЗЛ і найбільш поширених захворювань терапевтичного профілю [10, 11].

Тема ураження нирок при коморбідному перебігу ГХ і ХОЗЛ, які вражають велику частку населення у всьому світі, наразі є майже недослідженою, отже залишаються не до кінця зрозумілими патогенетичні ланки і прогностичні фактори у таких хворих, також не розроблені методики раннього виявлення і маркери субклінічного ураження нирок для цієї когорти пацієнтів. Хоча логічно припускати, що сумація таких патофізіологічних проявів цих хвороб, як гемодинамічне перевантаження АТ, підвищення жорсткості судинної стінки, ремоделювання мікроциркуляторного русла і позаклітинного матриксу, системне запалення, хронічна гіпоксія, оксидативний стрес, активація процесів фіброзування, впливаючи на гломерулярний та тубулоінтерстиційний апарат, буде призводити у цих пацієнтів до більш швидкого та глибокого ураження нирок і формування ренальної дисфункції [12-15].

Тож, оскільки поширеність коморбідності, зокрема і ГХ з ХОЗЛ, продовжує неухильно зростати, дослідження патофізіологічних і прогностичних аспектів, ураження нирок, виявлення маркерів ниркової дисфункції при цих захворюваннях є актуальною і важливою темою.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом НДР кафедри внутрішніх хвороб №3 ЗДМФУ «Патогенетичні механізми взаємообтяження коморбідного перебігу деяких захворювань внутрішніх органів: клінічні, діагностичні, прогностичні аспекти та можливості оптимізації лікування», № держреєстрації 0121U112262.

**Мета дослідження:** удосконалення діагностики та прогнозування перебігу безсимптомного порушення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень



(GOLD 2, 3) зі встановленням ролі цитокинової активації у формуванні доклінічних проявів нефропатії на підставі комплексної оцінки взаємозв'язку експресії інтерлейкіну-1 $\beta$  та трансформуючого фактору росту  $\beta$ 1 з маркерами ренальної дисфункції.

### **Задачі дослідження**

1. Дослідити особливості змін адаптаційного фільтраційного потенціалу нирок, доплерівських характеристик ренального кровотоку, депураційної функції, внутрішньониркової гемодинаміки та уринарної екскреції мікропротеїнів у хворих на ГХ у коморбідності з ХОЗЛ.

2. Вивчити стан метаболізму інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та трансформуючий фактор росту  $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1) в умовах синтропії ГХ та ХОЗЛ в залежності від клінічного перебігу та особливостей захворювань.

3. Виявити характер взаємозв'язку активності експресії цитокінів з параметрами функціонального статусу нирок при ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.

4. Встановити основні патогенетичні чинники, які детермінують розвиток ниркової дисфункції у пацієнтів з коморбідністю ГХ та ХОЗЛ.

5. Оцінити взаємозв'язок змін показників якості життя за опитувальниками SGRQ та SF-36 із параметрами функціонального стану нирок і активністю цитокінів у хворих із супутнім перебігом ГХ і ХОЗЛ.

6. Визначити прогностичну роль порушень експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у пацієнтів із ГХ на тлі ХОЗЛ в рамках статистичного моделювання.

*Об'єкт дослідження:* ГХ II стадії, ХОЗЛ (GOLD 2, 3).

*Предмет дослідження:* показники функції нирок, зовнішнього дихання, стан артеріального тиску (АТ) та гемодинаміки, експресія цитокинових маркерів (ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1), рівень екскреції уропротеїнів (альбуміну та  $\beta$ 2-мікроглобуліну), ФНР, якість життя.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні (ДМАТ, спірографія, доплерографія ренального кровотоку), лабораторні методи (рутинні загальні та біохімічні (включаючи сечовину), імунотурбідиметричні (екскреція альбуміну та  $\beta$ 2-мікроглобуліну у ранковій порції сечі), імуноферментні (ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1), аналіз



альбумінурії (АУ) за допомогою реагентних індикаторних стрип-тестів, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за СКД-ЕРІ та Cockcroft-Gault, визначення функціонального ниркового резерву за кліренсом ендogenous креатинину до та після проведення пероральної проби з білком (ФНР), показники якості життя (анкетування САТ, SGRQ, SF-36), статистичні методи обробки інформації (математичне моделювання з використанням параметричних і непараметричних методів, кореляційний аналіз,  $\chi^2$ , логістична регресія, кластерний аналіз, розрахунок відносного ризику та відношення шансів, багатофакторний регресійний аналіз).

### **Наукова новизна одержаних результатів**

На основі проведеного дослідження пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХОЗЛ, дисертантом встановлено сукупність концептуально значущих результатів. Одержано нові дані відносно стану інтраренального кровотоку та змін рівня цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ТФР- $\beta$ 1) в залежності від клінічних особливостей при коморбідності ГХ на тлі ХОЗЛ. Визначено взаємозв'язок між рівнем цитокінів системного запалення та показниками функціонального стану нирок у хворих із цією коморбідною патологією. Розроблено багатопредикторну факторну математичну модель персональної апріорної оцінки рівня уринарної екскреції альбуміну на підставі комплексного аналізу низки потенційних клінічних чинників на доклінічному етапі. Показано наявність статистично значущої асоціації між виразністю об'єктивних ознак бронхіальної обструкції та порушенням якості життя (за даними опитувальників SGRQ та SF-36) із рівнем експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 в досліджуваній кардіореспіраторній когорті. Згідно проведеного кластерного аналізу й оцінки дендрограми отримано нові дані, що у хворих на ГХ на тлі ХОЗЛ з субклінічними проявами нефропатії, наявна ієрархічно організована система взаємозв'язків, в якій інфламаторно-фібротичні та гемодинамічні механізми, а також тяжкість клінічного перебігу ХОЗЛ формують патогенетичне ядро для розвитку ренальної дисфункції. Обґрунтовано використання рівня ІЛ-1 $\beta$  сироватки крові як потенційного предиктора формування нефропатії при ГХ на тлі ХОЗЛ. Запропоновано і статистично обґрунтовано адаптивне рівняння логістичної регресії для розрахунку індивідуальної 1,5-річної ймовірності виникнення первинної сурогатної кінцевої точки (зниження ФНР більш, ніж на 50% на тлі



виникнення МАУ) та вірогідності розвитку нефропатії в рамках кількісної оцінки ризику у хворих із поєднаною кардіореспіраторною патологією. Сформовано та узагальнено дані стосовно 1,5 річного відносного ризику та відношення шансів зниження ШКФ на 10% у поєднанні з дебютом МАУ у пацієнтів з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ та рівнем ІЛ-β1 >15 пг/мл.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Отримані результати мають важливе теоретичне та практичне значення для розуміння механізму розвитку порушення функціонального стану нирок у хворих на ГХ та ХОЗЛ. Аналіз отриманих даних довів важливість комплексного нефроакцентованого дообстеження пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ в рамках верифікації доклінічної ренальної дисфункції, що створює підґрунтя для своєчасного вибору раціональної стратегії ведення та лікування хворих групи ризику з метою попередження розвитку нефропатії та хронічної ниркової недостатності (ХНН) в перспективі. Статистично підтверджено і оптимізовано підходи до формування групи підвищеного ризику розвитку ренальної дисфункції серед хворих на ГХ та ХОЗЛ, що дозволяє своєчасно визначати контингент пацієнтів, які потребують посиленого нефрологічного моніторингу. Доведено, що при коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ необхідно досліджувати рівень ІЛ-β1 і при підвищенні рівня понад 15 пг/мл стратифікувати пацієнтів до групи високого ризику розвитку ураження нирок у найближчі 1,5 роки. Модифіковано та клінічно апробовано метод визначення ймовірності розвитку порушень функціонального стану нирок при ГХ та ХОЗЛ шляхом оцінки рівня експресії ТФР-β1 (специфічність 89,47%, чутливість 90,91%).

Основні результати даного дослідження широко впроваджені в практичну роботу в закладах охорони здоров'я (обласних, міських), спеціалізованих закладах з лікування та профілактики терапевтичних захворювань, науково-дослідних та лікувально-профілактичних установ, терапевтичних відділень та центрів, а також в практику роботи лікарів кардіологів, пульмонологів, нефрологів і використовуються в рамках лікувально-діагностичного процесу в роботі Товариства з обмеженою відповідальністю «ВІТАЦЕНТР» (відділення терапії, професійної патології), Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №8» Запорізької



міської ради ( відділення терапії), Державної установи «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» (відділ фармакотерапії вік-залежних захворювань), Комунального некомерційного підприємства «Ічнянська міська лікарня» Ічнянської міської ради (відділення терапії, професійної патології та реабілітації).

Результати проведеного дослідження також впроваджені і використовуються в навчальному процесі в Національному університеті охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (кафедра терапії, вік-асоційованих захворювань і діабетології), Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті (кафедра внутрішніх хвороб 1 та внутрішніх хвороб 2), Навчально-науковому медичному інституті Сумського державного університету (кафедра внутрішньої та сімейної медицини), Харківському національному медичному університеті імені академіка Л.Т. Малої (кафедра внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології), Державній установі «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

#### **Особистий внесок здобувача**

Здобувачем самостійно сформульовано мету та завдання дослідження, визначено методи їх реалізації, проведено патентно-інформаційний пошук та виконано аналіз сучасної наукової літератури. Автором особисто організовано та проведено комплексне обстеження пацієнтів з динамічною оцінкою в обсерваційному періоді. Інструментальні та лабораторні дослідження здійснювалися за безпосередньої участі здобувача. Дисертантом самостійно виконано статистичну обробку отриманих результатів, проведено їх аналітичний розбір, сформульовано висновки та розроблено практичні рекомендації, а також підготовлено матеріали для наукових публікацій. Усі розділи дисертаційної роботи написані та оформлені особисто автором. При виконанні дисертаційного дослідження результати та ідеї співавторів опублікованих праць не використовувалися; конфлікту інтересів немає.

#### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення і результати дисертації доповідалися на науково-практичних конференціях різного рівня: на 10-ій (X) Міжнародній науково-практичній конференції «Current challenges of science and education» (3-5 червня 2024 р., м. Берлін, Німеччина); 7-ій (VII) Міжнародній науково-практичній конференції



«European congress of scientific achievements» (15-17 липня 2024 р., м. Барселона, Іспанія); науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної науки: історія, теорія, практика» (17-19 жовтня 2024 р., м. Харків, Україна), XLIV Міжнародній науково-практичній конференції «The impact of scientific research on the development of the modern world» (23-25 жовтня 2024 р., м. Дубровник, Хорватія); X Міжнародній науковій та теоретичній конференції «Theory and practice of modern science» (28 березня 2025 року, м. Краків, Польща); VIII Міжнародній науковій та теоретичній конференції «Science of XXI century: development, main theories and achievements» (2 травня 2025 р., м. Гаага, Нідерланди); VIII Міжнародній науковій та теоретичній конференції «Scientific practice: modern and classical research methods» (5 вересня 2025 року, м. Бостон, США); VIII Міжнародній науковій та теоретичній конференції «Scientific practice: modern and classical research methods» (10 жовтня 2025 року, м. Оксфорд, Велика Британія); 10-й (X) Заочний міжнародній науково-практичній конференції «An Integrated approach to science modernization: methods, models and multidisciplinary» (17 жовтня 2025 року, м. Відень, Австрія).

Апробація дисертаційної роботи проведена на спільному розширеному засіданні кафедр терапевтичного профілю Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України (25.03.2026 р.).

**Публікації.** За матеріалами роботи опубліковано 12 робіт, з них 3 статті у фахових виданнях України (1 стаття відноситься до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»), 9 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій різного рівня.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 262 сторінках машинописного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження з аналізом і узагальненням отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури.

Дисертація ілюстрована 7 рисунками, містить 37 таблиць, частина оформлена у вигляді додатків. Бібліографічний список містить 303 джерела (20 – кирилицею і 283 – латиницею).



## РОЗДІЛ 1

# ЗАКОНОМІРНОСТІ УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ, ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ: ОСНОВНІ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ЛАНКИ ТА ПРЕДИКТОРИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1 Механізми формування нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу

За сучасними даними, гіпертонічна хвороба (ГХ) – це поширене хронічне прогресуюче серцево-судинне захворювання, яке визначається підвищеним рівнем системного артеріального тиску (АТ), і вражає близько 30-40% дорослого населення в усьому світі [16]. ГХ – це багатофакторне захворювання, пов'язане з генетичними, екологічними, демографічними факторами, способом життя, судинними та нейроендокринними розладами. До основних причин виникнення цього стану належать генетичні фактори, гіподинамія, ожиріння, надмірне споживання солі, старіння та стрес [17, 18].

Згідно зі звітом ВООЗ від 21 травня 2021 року, приблизно 1,13 мільярда людей у світі мають артеріальну гіпертензію (АГ), і менше 20% з них контролюють рівень АТ [19]. Кількість пацієнтів, у яких діагностовано ГХ, неухильно зростає. Масштабний аналіз захворюваності на ГХ показав, що кількість людей віком 30-79 років з АГ подвоїлася з 1990 по 2019 рік: з 331 мільйонів жінок та 317 мільйонів чоловіків у 1990 році до 626 мільйонів жінок та 652 мільйонів чоловіків у 2019 році [20]. Важливим також є той факт, що показники контролю серед людей з АГ у 2019 році становили 23% для жінок та 18% для чоловіків [21]. З клінічної точки зору складнощі становить те, що більшість пацієнтів з АГ часто не мають симптомів, що заважає своєчасному виявленню патології, а наявність специфічної симптоматики частіше свідчить про вторинну АГ або гіпертензивні ускладнення [22].

Розвиток і прогресування ГХ може збільшити ризик виникнення вторинних серцево-судинних, цереброваскулярних та ниркових захворювань і ускладнень, що робить її основною причиною передчасної смерті в багатьох країнах світу [23].



Наприклад, в багатьох мультицентрових дослідженнях було показано, що пацієнти з ГХ мають підвищений ризик виникнення інсульту, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, фібриляції передсердь, серцевої недостатності, захворювань периферичних судин та хронічної хвороби нирок (ХХН) [24, 25]. З огляду на розповсюдженість ГХ, аналіз та прогнозування щодо тенденцій поширення цієї нозології мають вирішальне значення для формування політики охорони здоров'я з акцентом на раннє виявлення та персоналізований підхід до комплексного менеджменту даної групи пацієнтів [26].

Необхідно підкреслити, що хоча стандартизовані протоколи лікування спрощують вибір антигіпертензивних препаратів та забезпечують терапевтичну ефективність, що полягає в певному зниженні рівнів АТ, етіологічні фактори та патофізіологічні механізми розвитку АГ у пацієнтів залишаються нерозпізнаними і незмінними, що може призвести до неповного контролю захворювання та/або розвитку інших кардіоваскулярних захворювань. Саме тому на сучасному етапі розвитку клінічної медицини актуальними стають підходи, що враховують патогенез АГ у різних типів пацієнтів. В останні роки було запропоновано класифікацію REASON, засновану на етіології ГХ, включаючи ренінзалежну гіпертензію, АГ на фоні атеросклеротичного ураження судин у людей похилого віку, симпатико-активну гіпертензію, вторинну гіпертензію, сільчутливу гіпертензію та гіпергомоцистеїнемію, як тло для підвищення жорсткості судин та, відповідно, підвищення АТ [27].

Наведені вище дані свідчать про те, що незважаючи на багаторічні зусилля, ГХ залишається одним із найскладніших захворювань для вивчення та лікування через складну природу та багатofакторність причин розвитку, що посилює потребу в додаткових дослідженнях.

Наразі відомо, що ГХ являє собою складний гетерогенний стан з доказаною спадковою схильністю, що регулюється кількома кількісними генами, але специфічні гени-кандидати, що беруть участь у патогенезі захворювання, погано визначені, і потрібні додаткові дослідження для кращого розуміння генетично детермінованого підґрунтя для формування ГХ [28]. В різноманітних дослідженнях



було виявлено >30 генів, з рідкісними варіантами, що призводять до моногенних форм АГ, та >1477 поширених однонуклеотидних поліморфізмів (SNP), пов'язаних з фенотипом підвищеного АТ [29].

Одним із досягнень у галузі вивчення АГ є відкриття можливих взаємозв'язків між різними інтерлейкінами та розвитком високого АТ. Зокрема, все більша кількість доказів вказує на можливий зв'язок між АГ та інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) - добре відомим та широко вивченим медіатором запалення [30]. Протягом останніх років було встановлено зв'язок між підвищеною концентрацією ІЛ-1 $\beta$  та різними типами АГ, що дозволяє вважати, що цей цитокін відіграє значну роль у патогенезі ГХ [31, 32]. Повідомлялось також про прямі корелятивні зв'язки між рівнем ІЛ-1 $\beta$  та концентрацією ендотеліну в плазмі крові хворих з ГХ, яка зростала зі збільшенням ступеня АГ [33]. В одному з досліджень вивчали здатність інгібітора рецептора ІЛ-1R1 (анакінри) модулювати АТ у пацієнтів з ожирінням. Результати показали, що анакінра мала короткостроковий та довгостроковий вплив на систолічний АТ, і пацієнти, яким вводили цей інгібітор, демонстрували зниження індексу системного та периферичного судинного опору, що супроводжувалося значним збільшенням рівня ендогенного вазодилатора ангіотензину 1-7 (Ang 1-7). Ці результати вказують на те, що інгібування ІЛ-1 включає модуляцію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), завдяки чому Ang 1-7 індукує вазодилатацію для регулювання АТ [34].

Навпаки, результати дослідження Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOs) показали, що ІЛ-1 $\beta$  може не бути пов'язаний з ГХ, враховуючи, що рівень АТ не нормалізувався у пацієнтів, які отримували інгібітор ІЛ-1 $\beta$  канакінумаб. Ці суперечливі результати призвели до дискусії щодо того, чи є інгібування ІЛ-1 $\beta$  корисним для лікування гіпертензії, і тому ця концепція потребує подальшого дослідження [35].

Низка досліджень була присвячена вивченню зв'язків між трансформуючим фактором росту  $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1), жорсткістю артерій та ураженням органів-мішеней у пацієнтів з неконтрольованою АГ. Кореляційний аналіз виявив значний зв'язок між рівнем ТФР- $\beta$ 1 та індексом судинної жорсткості у пацієнтів з ГХ. Спостерігалася



також значна різниця в рівнях ТФР- $\beta$ 1 залежно від ступеня АГ у пацієнтів. Згідно з результатами однофакторного регресійного аналізу, було виявлено, що у пацієнтів з АГ значення ТФР- $\beta$ 1 найбільш значуще були пов'язані з показником маси міокарда лівого шлуночка, індексом судинної жорсткості та рівнем креатиніну [36]. Інформації щодо реалізації ефектів ТФР- $\beta$ 1 на органи-мішені ГХ наразі недостатньо, тому необхідна подальша розробка підходів до вивчення цієї проблематики.

Загальновідомо, що нирки є органом-мішенню при ГХ, і тривалий вплив підвищеного АТ призводить до розвитку специфічного ураження нирок – гіпертонічної нефропатії, ознаки якої вкладаються в поняття ХХН [37]. ГХ є незалежним фактором ризику розвитку ХХН [38]. ХХН визначається як патологічний стан, при якому порушення функції нирок, наприклад поява протеїнурії або інші зміни сечового осаду, або швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, зберігається протягом  $> 3$  місяців, що свідчить про втрату функціональних нефронів [39]. Поширеність ХХН становить більше 10% серед дорослого населення в усьому світі, і однією з провідних причин її розвитку є саме ГХ [40, 41]. На сьогодні встановлено, що приблизно 1,28 мільярда дорослих у світі мають ГХ, причому приблизно 10–15% випадків ХХН безпосередньо спричинені гіпертензивним пошкодженням ниркових судин [42].

Нещодавні дослідження показали, що причини розвитку і прогресування гіпертензивного ураження нирок включають не лише підвищений системний АТ, що призводить до клубочкової гіперфільтрації та артеріосклерозу, але й складну взаємодію клітинних, молекулярних та генетичних механізмів - від порушення регуляції РААС, оксидативного стресу, імуноопосередкованого запалення та метаболічних порушень до епігенетичних змін та спадкової схильності, які комплексно сприяють пошкодженню нирок при гіпертензивних станах [43]. Отже, гіпертензивна хвороба нирок є результатом складної взаємодії гемодинамічних та негемодинамічних стресорів, включаючи аберантну активність РААС, оксидативне пошкодження, активацію імунних клітин, метаболічну дисрегуляцію та епігенетичне перепрограмування. Ці механізми порушують клубочковий та



каналцевий гомеостаз, що призводить до фіброзу, протеїнурії та прогресуючої ниркової недостатності [44, 45]. Найбільше занепокоєння викликають докази того, що більшість цих процесів починаються задовго до клінічно очевидної АГ і появи симптоматики ренального ураження, що підтверджує концепцію «прегіпертензивного ураження нирок» [46].

РААС є ключовим патофізіологічним шляхом гіпертензивного ураження нирок, як через її вплив на гемодинаміку, так і через широкий спектр клітинних та молекулярних ефектів, задокументованих в експериментальних моделях. Дослідження на тваринах показують, що тривала інфузія ангіотензину II (Ang II) призводить до гломерулярної гіпертензії, пошкодження подоцитів та посилення АУ як через прямі AT1R-залежні шляхи, так і через вторинне запалення та оксидативний стрес [47]. Експериментальні дослідження показали, що Ang II індукує пошкодження подоцитів шляхом сприяння внутрішньоклітинному притоку Ca<sup>2+</sup> та виробленню активних форм кисню (АФК) через активацію каналів NADPH-оксидази та TRPC6. Ці зміни призводять до дестабілізації актинового цитоскелету та відшарування й апоптозу подоцитів, що є важливими факторами, які сприяють протеїнурії та гломерулосклерозу [48]. Більше того, Ang II індукує накопичення позаклітинного матриксу та проліферацію мезангіальних клітин через стимулювання надмірної експресії TGF- $\beta$  та фактора росту сполучної тканини (CTGF), тим самим ініціюючи ріст мезангіальних клітин та клубочковий фіброз [49]. Ще один ефект Ang II полягає в індукції активації прозапальних факторів транскрипції, таких як підсилювач ядерного фактора каппа легкого ланцюга активованих В-клітин (NF- $\kappa$ B), який підтримує експресію цитокінів та хемокінів - ІЛ-6, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (MCP-1) та фактору некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ), та сприяє інфільтрації імунних клітин в базальну мембрану гломерули та мезангій [50]. Крім того, відомо, що альдостерон індукує ендотеліальну дисфункцію, знижуючи біодоступність оксиду азоту (NO) та збільшуючи експресію ендотеліну-1, тим самим збільшуючи жорсткість судинної стінки та погіршуючи ниркову перфузію [51, 52].



Хронічний вплив АГ є ведучим фактором, що сприяє оксидативному стресу, який є вагомим механізмом в прогресії гіпертензивної хвороби нирок. Основним джерелом АФК при ГХ є Ang II, який активує ізоформи NADPH-оксидази (NOX1, NOX2 та NOX4) через рецептор AT1. Стимуляція Ang II викликає надмірне утворення супероксидних аніонів та перекису водню, що сприяють вазоконстрикції, ендотеліальній дисфункції та ремоделюванню судин [53, 54]. Крім того, активні форми кисню швидко реагують з NO, утворюючи пероксинітрит, високоактивний окислювач, який зменшує біодоступність NO, погіршує вазодилатацію та сприяє створенню прозапального та протромботичного судинного середовища [55]. Отже, оксидативний стрес може пригнічувати нефропротекторні шляхи впливу NO, порушувати ендотеліальну функцію та стимулювати фіброгенез [56].

Результати кількох досліджень доводять, що стресові реакції в епітеліальних клітинах ниркових каналців, клубочкових подоцитах та судинних ендотеліальних клітинах посилюються мітохондріальною біоенергетичною дисфункцією під впливом епігенетичних міток (наприклад, мікроРНК та метилювання ДНК) [57, 58]. Мітохондріальна дисфункція є як джерелом, так і мішенню оксидативного пошкодження. У гіпертензивній нирці мітохондріальна дисфункція може призвести до надмірного вироблення мітохондріальних АФК (mtROS), які активують редокс-чутливі фактори транскрипції, такі як NF-κB, активаторний білок 1 (AP-1) та інші, що стимулюють експресію прозапальних інтерлейкінів (IL) (наприклад, TNF-α, IL-6 та IL-1β), сприяючи створенню мікросередовища, яке сприяє пошкодженню нирок [59, 60]. Доведена також роль кальцій-чутливого рецептора (CaSR) в розвитку ХХН при ГХ [61]. CaSR широко експресується в епітеліальних клітинах ниркових каналців, подоцитах, гладком'язових клітинах судин та клітинах вродженого імунітету. Наразі відомо, що він є важливим регулятором запалення та пошкодження тканин при гіпертонічній нефропатії. Активація CaSR позаклітинним кальцієм або кальципротейном, які в надлишку присутні в ренальному епітелії при ГХ, відіграє важливу роль в промоції тубулоінтерстиціального запалення та фіброзу [62, 63, 64]. Експериментальні



дослідження показують, що гіперактивація CaSR пов'язана з ендотеліальною дисфункцією, посиленням вазоконстрикції та активацією РААС, створюючи петлю зворотного зв'язку, призводячи до збільшення показників судинної жорсткості, АГ та ниркової гіпоперфузії. Крім того, CaSR також регулює реабсорбцію натрію та кальцію в ниркових каналцях. Таким чином, він є ключовим інтегратором гемодинамічного та електролітно-індукованого стресу в нирках [65].

Зараз існують вагомі та дедалі більші докази того, що імунні реакції, зокрема ті, що опосередковуються адаптивним імунітетом, відіграють певну роль в ураженні нирок при АГ. Експериментальні моделі показали, що гіпертензивні стимули, такі як Ang II або сольове навантаження, викликають інфільтрацію Т-клітин у нирки з олігоклональною експансією та активацією Т-лімфоцитів. Як у мишачих, так і в шурячих моделях CD3<sup>+</sup> Т-клітини накопичуються в тканині нирок протягом кількох днів після впливу гіпертензивних стимулів, що супроводжується активацією молекул адгезії, таких як ICAM-1 та VCAM-1, а також на ендотелії ниркових судин, сприяючи проникненню імунних клітин [66]. Ці Т-клітини також секретують прозапальні цитокіни, такі як IL-6, TNF- $\alpha$  та інтерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), які посилюють запалення та пошкодження нирок [67,68]. Ці цитокіни також знижують експресію ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), збільшують продукцію АФК через оксидативний стрес за посередництва NADPH-оксидази та сприяють профібротичній сигналізації (наприклад, через JAK/STAT та NF- $\kappa$ B) в ниркових епітеліальних та мезангіальних клітинах [69]. Перенесення Т-клітин, виділених від пацієнтів з ГХ, імунодефіцитним мишам викликало підвищений АТ та дисфункцію ниркових судин, що свідчить про важливу роль імунного запалення в пошкодженні нирок при АГ [70]. Патогенетична основа цього процесу полягає в тому, що Ang II сигналізує через AT1R на антигенпрезентуючих клітинах (APC) та Т-лімфоцитах, збільшуючи продукцію IL-6 та IL-23, що призводить, з одного боку, до активації та збільшення пулу Th17 та, з іншого боку, до пригнічення IL-10-продукуючих Treg-лімфоцитів [71]. Серед усіх імунних субпопуляцій було виявлено, що Т-хелпери 17 типу (Th17) відіграють значну роль в ураженні нирок при АГ. Клітини Th17 секретують IL-17 - прозапальний цитокін, який збільшує



реабсорбцію натрію в нирках, запалення судин та фіброз. На тваринних моделях було продемонстровано, що блокада ІЛ-17А знижує запалення в нирковій паренхімі та системний АТ [72]. Важливо, що ІЛ-17А діє разом з  $\text{TNF-}\alpha$ , збільшуючи в клітинах каналцевого епітелію експресію  $\text{NHE3}$  та  $\text{EnaC}$ , що сприяє затримці натрію та збільшенню об'єму циркулюючої крові. Крім того, ІЛ-17А безпосередньо індукує  $\text{TFR-}\beta 1$  і, як відомо, викликає інтерстиціальний фіброз та каналцеву атрофію [73]. Імунні реакції, такі як розширення пулу клітин  $\text{Th17}$  та активація  $\text{NOD-}$ ,  $\text{LRR-}$  та інфламасоми протеїну 3, що містить піриновий домен ( $\text{NLRP3}$ ), як було показано на тваринних експериментальних моделях, посилюють нефропатію, що спричинена АГ [74, 75]. Інфільтрація та активація Т-клітин, зокрема субпопуляцій  $\text{CD4}^+$  та  $\text{CD8}^+$ , в ренальній тканині є ключовими подіями в патогенезі гіпертензивного ураження нирок. Ці лімфоцити рекрутуються на ранніх стадіях у відповідь на ендотеліальну дисфункцію та пошкодження внаслідок оксидативного стресу, і накопичуються в корковому шарі нирок та периваскулярних ділянках, де посилюють процеси запалення та фіброзоутворення [76]. Є дані, що  $\text{TNF-}\alpha$  та ІЛ-6 також сприяють активації фібробластів та відкладенню матриксу [77]. Цей багатокомпонентний імунний зсув, викликаний АГ, посилює фіброз та збільшує гломерулосклероз. Велика роль імуноопосередкованого запалення в патогенезі формування гіпертонічного ураження нирок підтверджується даними досліджень, в яких стратегії імуномодуляції, такі як використання мікофенолату мофетилу, що пригнічує проліферацію Т- та В-лімфоцитів шляхом інгібування інозинмонофосфатдегідрогенази, показали зниження рівня протеїнурії, інфільтрації Т-клітинами та відкладення колагену в нирках у моделях гіпертензивної нефропатії [78].

Ще одним фактором, що впливає на розвиток нефропатії при ГХ є патологічне зниження щільності міжклітинних контактів ендотеліоцитів в стінках ниркових капілярів, відоме як «розрідження» капілярів, що різко погіршує доставку кисню і призводить до хронічної ниркової гіпоксії [79]. Це гіпоксичне середовище призводить до стабілізації гіпоксіє-індукованих транскрипційних факторів (HIF),



зокрема HIF-1 $\alpha$  та HIF-2, які регулюють транскрипцію багатьох генів, пов'язаних з проліферацією та диференціацією ендотеліальних клітин через ангиогенез, ремоделювання позаклітинного матриксу та фіброгенез [80]. Хоча ця транскрипційна відповідь спочатку є адаптивною, хронічна активація HIF індукує дезадаптивні процеси, такі як епітеліально-мезенхімальний перехід, накопичення міофібробластів у нирковому інтерстиції та, зрештою, інтерстиціальний фіброз, що ще більше сприяє пошкодженню нирок [81].

Пошкодження, викликані гіпоксією реалізуються також через асиметричний диметиларгінін (ADMA) та ендогенний інгібітор синтази оксиду азоту (NOS). Накопичення ADMA, яке найчастіше спостерігається при ХХН на фоні АГ, призводить до зниження біодоступного NO, порушення вазодилатації, підвищення оксидативного стресу та потенціювання здатності збільшувати синтез ТФР- $\beta$ 1 та колагену. Експериментальні моделі показали, що ADMA викликає гломерулярний та судинний фіброз, провокує розрідження перитубулярних капілярів [82].

Змінена функція та фенотипова пластичність судинних гладком'язових клітин (ГМК) все частіше визнаються центральними факторами, що сприяють ураженню нирок, спричиненому АГ. Під впливом гіпертензивного стресу та медіаторів, таких як Ang II та сечова кислота, ГМК зазнають фенотипічного перемикання зі скоротливого до синтетичного стану. Це ремоделювання характеризується посиленою проліферацією, міграцією клітин та відкладенням позаклітинного матриксу, і пов'язане з реорганізацією білків цитоскелета, таких як  $\alpha$ -актин гладком'язових клітин ( $\alpha$ -SMA), смутелін та SM22 $\alpha$ . Цей фенотипічний перехід призводить до підвищення показників судинної жорсткості та зниження їхньої еластичності, що сприяє підвищенню опору ниркових судин, зміні клубочкової гемодинаміки та подальшому їх пошкодженню [83]. В якості додаткового фактору, що впливає на ренальну мікроциркуляцію, необхідно також згадати порушення цілісності актинових філаментів та регуляторних білків, таких як  $\gamma$ -аддуцин, що послаблює міогенну реакцію та ауторегуляцію ниркового кровотоку і посилює гіпертензивне пошкодження [84].



Цікаво, що не всі особи з АГ страждають від прогресуючого ураження нирок, що говорить про існування індивідуальної сприйнятливості на фоні генетичної схильності. Дослідження геномних асоціацій та транскриптомне профілювання виявили кілька локусів, включаючи ADD3, DUSP5 та UMOD, які впливають на ниркову гемодинаміку, каналцеву реабсорбцію натрію, реакцію на асептичне імуноопосередковане запалення, синтез колагену та процеси фіброзування [85, 86, 87, 88]. Крім того, епігенетичне пригнічення генів антиоксидантного захисту (наприклад, Nrf2) та активація фіброгенних шляхів ТФР- $\beta$ 1 виявилися значними індукторами міжіндивідуальної гетерогенності в прогресуванні нефропатії [89]. Також було виявлено певні генетичні варіанти метилювання ДНК, модифікації гістонів та регуляції LncRNA [90].

Необхідно згадати і той факт, що вікове ремоделювання судин значно сприяє зниженню функції нирок у літніх людей з ГХ. Структурні та функціональні судинні зміни, включаючи підвищену жорсткість, знижену еластичність та клубочковий склероз, що призводять відповідно до зниження ниркового кровотоку та ШКФ, призводять до потенціювання ефектів патологічних факторів у формуванні ренального пошкодження при ГХ у літніх людей [91].

На противагу прозапальним та деструктивним впливам існують і певні протективні фактори, реалізація ефектів яких перешкоджає прогресуванню ураження нирок. Наприклад, ІЛ-10 та Treg захищають судинну систему, регулюючи запалення. Treg регулюють утворення АФК, зменшують активацію дендритних клітин та вивільняють TGF- $\beta$  та ІЛ-10, які є основними факторами нейтралізації активності Т-ефекторних клітин та пошкодження ендотелію. Було показано, що адаптивний перенос Treg знижує АТ у мишей. Таким чином, модуляція співвідношення між прозапальними та протизапальними імунними клітинами є перспективним напрямком для досліджень [92, 93].

Варто підкреслити, що ведення пацієнтів з ХХН зосереджено на ранньому виявленні або профілактиці, лікуванні основної причини для стримування прогресування та увазі до вторинних процесів, які сприяють постійній втраті функціонуючих нефронів. Контроль АТ, пригнічення РААС та специфічні для



захворювання втручання є основою терапії [94]. Рутинна звітність про оцінену ШКФ для сприяння ранньому виявленню, стратифікація ризику за допомогою кількісного тестування на протеїнурію, належне використання антагоністів РААС та оптимальний контроль АТ є важливими стратегіями для покращення надання медичної допомоги пацієнтам з ХХН або з ризиком розвитку цього стану [95]. В перспективі, застосовуючи генетичний скринінг, визначення біомаркерів ренального ушкодження, мультиомічне профілювання та інші методи, клініцисти зможуть виявляти осіб, схильних до розвитку ХХН на фоні ГХ та персоналізувати втручання відповідно до їх індивідуальних молекулярних паттернів ураження [96, 97]. Покращене розуміння геномної та епігеномної регуляції високого АТ та дисфункції нирок призведе до ідентифікації нових молекулярних мішеней, які, у свою чергу, можуть прокласти шлях для синтезу нових препаратів та створення стратегій лікування АГ [98].

## **1.2 Патогенетичні аспекти порушення функціонального стану нирок у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень**

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є прогресуючою респіраторною патологією, що має значні наслідки для глобального популяційного здоров'я [99]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2021 році ХОЗЛ зумовило смерть приблизно 3,5 мільйонів людей у всьому світі, що становить 5% усіх смертей [100]. В Україні поширеність ХОЗЛ визначається на рівні 3000 випадків на 100 000 населення та щороку зростає на 8% [101]. Незважаючи на те, що ХОЗЛ є постійно зростаючою глобальною проблемою охорони здоров'я, традиційні методи лікування залишаються паліативними, а регенеративні підходи до лікування захворювання шляхом відновлення структури легень та бронхіального дерева, поки що недоступні [102].

По своїй природі ХОЗЛ – це системне запальне захворювання з незворотним обмеженням прохідності дихальних шляхів та гетерогенним пошкодженням легеневої паренхіми з розвитком емфізематозних змін [103]. ХОЗЛ є результатом



складної взаємодії між генетичною сприйнятливістю та впливом подразників навколишнього середовища на дихальні шляхи та альвеолоцити [104]. Zihui Wang, Wenhan Cao, Zhixuan You та співавтори в своєму дослідженні інтегрували дані з 17 баз даних (наприклад, Дослідження глобального тягаря захворювань) та виявили, що споживання тютюну, забруднювачі атмосфери (озон, CO<sub>2</sub> та аерозолі органічних речовин), кліматичні умови (сонячна радіація, температура та вологість повітря) є найбільш поширеними причинними факторами у виникненні та прогресуванні ХОЗЛ [105].

Наразі у низці досліджень було виявлено, що існує кілька субфенотипів ХОЗЛ, у тому числі деякі, що демонструють прискорене зниження функції легень з раннім розвитком емфіземи та зі збільшенням частоти загострень, в тому числі інфекційної етіології [106]. Встановлено, що навіть без респіраторної інфекції пацієнти з ХОЗЛ мали низьку якість життя та відносно вищий ризик смертності від усіх причин тому що гіпоксемія та запалення, як елементарні патофізіологічні розлади, пов'язані з ХОЗЛ, незалежно від гострого або стабільного стану, мають системний вплив на організм та викликають вторинні ушкодження [107]. Bagdonas E. та співавтори підкреслюють роль аутоімунного запалення в розвитку ХОЗЛ, оскільки аутоімунні механізми можуть пояснити прогресування нерегульованого запального процесу навіть після припинення куріння та дії інших причинних факторів, оскільки ініціальне бронхоальвеолярне запалення у відповідь на вплив факторів навколишнього середовища виявляє та маркує певні епітопи для аутоімунної атаки [102]. В розвитку запального процесу при ХОЗЛ беруть участь десятки цитокінів та хемокінів, але вираженість їх впливу на системну прозапальну «налаштованість» імунної системи залишається нез'ясованою. Доведено, що легеневий епітелій під час впливу шкідливих речовин навколишнього середовища вивільняє TNF-альфа, ІЛ-1 $\beta$ , гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF), ТФР- $\beta$ 1, MCP-1, LTB<sub>4</sub>, ІЛ-6, ІЛ-8 [108]. Рівні ІЛ-6 у сироватці крові (нг/л) були значно вищими ( $P < 0,0001$ ) у пацієнтів із ХОЗЛ ( $241,10 \pm 114,79$ ) порівняно зі здоровими людьми контрольної групи ( $12,25 \pm 7,90$ ). ІЛ-6 виявив значну позитивну кореляцію з індексом куріння ( $r = 0,337$ ,  $P = 0,033$ ) та високу значущу позитивну



кореляцію з різними ступенями бронхообструкції (GOLD 1-4) ( $r=0,593$ ,  $P<0,0001$ ) [109]. Вищі рівні ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів з ХОЗЛ підтверджують наявність системного запалення. Підвищені рівні ІЛ-6 також корелювали з низькою якістю життя, про що свідчать нижчий індекс маси тіла (ІМТ), вищий бал за модифікованою шкалою задишки (шкала вираженості задишки mMRC – modified Medical Research Council, mMRC), оцінка результатів комп'ютерної томографії та більша частота загострень у попередньому році [110]. В ході одного з досліджень були кількісно визначені шість запальних біомаркерів у периферичній крові (кількість лейкоцитів (WBC) та рівні С-ивного білку (СРБ), ІЛ-6, ІЛ-8, фібриногену та TNF- $\alpha$ ) у 1755 пацієнтів із ХОЗЛ, 297 курців з нормальною спірометрією та 202 некурців контрольної групи, за якими спостерігали протягом трьох років. Було виявлено, що на початку дослідження у 30% пацієнтів із ХОЗЛ не було ознак системного запалення, тоді як у 16% спостерігалось стійке і виражене системне запалення. Незважаючи на те, що легеневі порушення були подібними в цих двох групах, у пацієнтів із стійким запаленням під час спостереження виявлено значно вищу смертність від усіх причин (13% проти 2%,  $p < 0,001$ ) та частоту загострень (1,5 проти 0,9 на рік,  $p < 0,001$ ) порівняно з пацієнтами без активного підтвердженого запалення [111].

За запальних умов TGF- $\beta$  у поєднанні з іншими запальними цитокінами може сприяти подальшому посиленню запалення та аутоімунітету, стимулюючи диференціацію та проліферацію Т-регуляторних та Th17-клітин, а також Т-клітин, що продукують ІЛ-9 та ІЛ-10 [112]. Було доведено, що експресія ТФР- $\beta$ 1 загалом була вищою в стінці дихальних шляхів пацієнтів з ХОЗЛ ( $P < 0,01$ ), тоді як експресія pSmad у 2/3 хворих була пов'язана з курінням, особливо у пацієнтів з ХОЗЛ, які курять на даний момент ( $P < 0,05$ ) [113]. Запальний процес, що первинно локалізується в дихальних шляхах, характеризується також підвищеною експресією ІЛ-1 $\beta$ . Показано, що введення антитіла до ІЛ-1 $\beta$  зменшує запалення легень на мишачих моделях. Крім того, доведено, що рівень ІЛ-1 $\beta$  підвищений у легеневій тканині та мокротинні пацієнтів із ХОЗЛ, що пов'язано з частими загостреннями ХОЗЛ [114].



Відомо, що індекс системного імунного запалення (ІСЗ) – це кількісний показник системної імунно-запальної відповіді в організмі людини, який має прогностичне значення в різних клінічних умовах, включаючи критичні захворювання, сепсис та рак. Його роль у ХОЗЛ залишається не до кінця з'ясованою та потребує подальшого дослідження [115].

Багатовимірний логістичний регресійний аналіз у дослідженні, що включало 16 636 учасників віком від 40 років, показав, що вищий рівень ІСЗ був незалежно пов'язаний з підвищеною ймовірністю ХОЗЛ. Результати аналізу підгруп показали значну позитивну кореляцію між ІСЗ та ХОЗЛ серед пацієнтів різних вікових груп, статі, з різним ІМТ, статусом куріння, та наявністю або відсутністю АГ в анамнезі. Отже, зроблено висновки, що вищі рівні ІСЗ пов'язані з вищою поширеністю ХОЗЛ. Пацієнти з ХОЗЛ з вищими рівнями ІСЗ мають вищий ризик смертності від усіх причин. Але для підтвердження цих результатів необхідні додаткові масштабні довгострокові дослідження [116, 117].

Загальновідомо, що секреція слизу з дихальних шляхів є важливою вродженою імунною реакцією для захисту господаря від чужорідних мікроорганізмів та екзогенних часточок. Однак надмірне вироблення та гіперсекреція слизу, що складається переважно з гелеутворюючого білка MUC5AC, є значними факторами ризику для пацієнтів з астмою та ХОЗЛ. Дослідження продемонстрували, що сигнальний шлях ТФР- $\beta$ 1 у пацієнтів з ХОЗЛ у відповідь на пошкодження дихальних шляхів негативно регулює експресію MUC5AC, однак основний молекулярний механізм до кінця не зрозумілий [118, 119]. Отже, ефективний мукоциліарний кліренс є важливим для протекції дихальних шляхів від інфекційних та інших пошкоджувальних агентів, і залежить від циліарної активності та фізико-хімічних властивостей перициліарного шару та слизового гелю. Порушення функції будь-якого компонента мукоциліарного апарату може призвести до порушення кліренсу та обструкції [120].

В ході досліджень системних ефектів ХОЗЛ було виявлено, що такі пацієнти мають вищий ризик розвитку ХХН [121]. Механізми, за допомогою яких у хворих на ХОЗЛ розвиваються системні супутні захворювання, залишаються недостатньо



вивченими [122, 123]. Загальнонаціональне когортне дослідження Тайванської національної бази даних досліджень медичного страхування (NHIRD) повідомило, що загальна частота ХХН була вищою серед пацієнтів із ХОЗЛ (470,9 на 10 000 людино-років), ніж у пацієнтів без ХОЗЛ (287,52 на 10 000 людино-років), а корейське популяційне дослідження показало, що ХХН зі свого боку може бути одним із факторів ризику ХОЗЛ [124]. Повідомлялося про підвищення ризику смертності серед пацієнтів з ХОЗЛ, які мали ознаки ХХН, на 41% [125]. Поширеність захворювання нирок при ХОЗЛ коливається від 20 до 30% [126]. Є дані, що ниркова дисфункція була досить поширеною у пацієнтів із ХОЗЛ, залучених до дослідження, проведеного Relaiа С. Дійсно, 77,8% продемонстрували нормальну функцію нирок, тоді як 22,2% учасників мали розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR) < 60 мл / хв / 1,73 м<sup>2</sup>. Подібні висновки отримані й у інших подібних дослідженнях – 20% і 31% залучених пацієнтів з ХОЗЛ, мали ознаки ХХН [127]. Німецьке дослідження COSYCONET також підтверджувало високу поширеність ХХН серед пацієнтів з ХОЗЛ, при чому частота розвитку ХХН зростала пропорційно тяжкості бронхообструкції і у відповідно до ступеню ХОЗЛ за GOLD [128]. На противагу цим даним, інші дослідження показали, що поширеність ХХН у пацієнтів із ХОЗЛ лише 9,6% у жінок і 5,1% у чоловіків [129].

Тривале спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ продемонструвало розвиток ХХН у 100 із 707 пацієнтів, а у 200 із 707 спостерігалось швидке зниження функції нирок [130]. Незважаючи на складний зв'язок між ХОЗЛ і ХХН, про який відомо давно, інформація про вплив ХОЗЛ на прогресуючу ХХН на даний момент обмежена. Інші аналітичні дослідження показали позитивну кореляцію між ХОЗЛ та ХХН, іншими хронічними захворюваннями дихальних шляхів, подагрою та інсультом [131].

Пацієнти з ХОЗЛ і ХХН мають і інші загальні фактори ризику, включаючи цукровий діабет та АГ. До того ж пацієнти з ХОЗЛ мають схильність до атеросклеротичного ураження судин через запальну реакцію – стан, який також може впливати на судинну систему нирок, спричиняючи захворювання дрібних або великих судин і призводячи до ХХН. Проте зв'язок між ХХН і ХОЗЛ майже не



описаний. Одне дослідження продемонструвало взаємозв'язок між ХОЗЛ і ХХН у когорті судинних хірургічних пацієнтів із захворюванням периферичних артерій. У літературі немає загальнонаціональних даних щодо зв'язку між ХОЗЛ та ХХН [132]. У когорті з 3371 пацієнта, яким проводили операцію на судинах через атеросклеротичне ураження, ХХН було відзначено у 27% і ХОЗЛ у 39%, і поширеність ХОЗЛ зростала зі зниженням eGFR [133].

Патогенез ХХН на фоні ХОЗЛ залишається не повністю вивченим, але може включати судинні зміни, втрату подоцитів і ниркових епітеліальних клітин, відкладення позаклітинного матриксу, запалення та метаболічну дисрегуляцію [134, 135]. Пацієнти з ХОЗЛ та ознаками ХХН частіше мали додаткові супутні захворювання, частіше повідомляли про посилення задишки та значно знижену фізичну активність порівняно з групою без ХХН. Сплайн-моделі, скориговані за віком, статтю, ІМТ, об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) і супутньою серцево-судинною патологією, виявили незалежні нелінійні зв'язки eGFR із задишкою, функціональним статусом, фізичною активністю та загальним станом здоров'я [136].

В іншому дослідженні показники mMRC були вищими у пацієнтів із ХХН, а сплайн-інтерполяції виявили незалежний зворотний зв'язок eGFR з mMRC. Підвищені значення mMRC, у свою чергу, пов'язані зі зниженням рівня фізичної активності та толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів із ХОЗЛ [137]. Цей зв'язок також було показано для eGFR та показника рівня якості життя у пацієнтів з ХОЗЛ, виміряного з використанням SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire, респіраторний опитувальник клініки Святого Георгія) - якщо функція нирок була знижена, то показники якості життя також пропорційно знижувались [138]. У довгостроковому періоді спостережень помірний та тяжкий стан при ХОЗЛ асоціювався з підвищеною смертністю серед хворих на ХХН. Однак інше дослідження не виявило суттєвого зв'язку між обструкцією повітряного потоку та ХХН після поправки на необхідні змінні. Важливим є те, що відсутні дослідження, які вивчали б вплив ХОЗЛ на розвиток та прогресію ХХН, зокрема на смертність і причини смерті [139].



Попередні дослідження показали, що вихідний вік, ШКФ, ІМТ, цукровий діабет і куріння пов'язані з розвитком захворювання нирок. В іншому випадку довгострокові та усереднені фактори ризику, які були прогностичними ознаками захворювання нирок, включали АГ, гіперліпідемію та діабет. Отже, численні дослідження показують, що ХОЗЛ є фактором ризику розвитку ХХН [140]. Ще одне ретроспективне дослідження було проведено з лютого 2006 р. по вересень 2007 р., і загалом було обстежено 433 пацієнтів із ХОЗЛ та 233 суб'єкти без ХОЗЛ. Поширеність ШКФ < 60 становила 9,6% у пацієнтів жіночої статі з ХОЗЛ і 5,1% у пацієнтів чоловічої статі з ХОЗЛ. Автори повідомили, що жіноча стать, старший вік, кахексія та підвищені маркери запалення були пов'язані з вищим ризиком формування ХХН після багатофакторного аналізу [141]. В якості провідних факторів патогенез ХХН включає атеросклеротичне ураження ниркових судин внаслідок активації прозапальних і прооксидантних шляхів, що призводить до патологічних змін у нирковій гемоциркуляції [142, 143].

Потенційний зв'язок між ХОЗЛ і ХХН раніше був запропонований у кількох дослідженнях. Пацієнти з ХОЗЛ можуть демонструвати підвищений ризик нижчої eGFR, вищих рівнів NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів) у сироватці крові та більшої мікроальбумінурії (МАУ) [144]. Крім того, нижчі рівні eGFR були пов'язані з нижчою функцією легень (ОФВ1), а також зі збільшенням тяжкості емфіземи у теперішніх і колишніх курців [145].

Відсутність або зниження рівня фізичної активності та метаболічний синдром пов'язані як з ХОЗЛ, так і з ХХН. У пацієнтів з ХОЗЛ був відзначений зворотній зв'язок між рівнем фізичної активності та запаленням [146]. Отже, системне запалення може бути одним зі сполучних елементів між цими двома станами.

Деякі спільні етіопатогенетичні фактори, як паління сигарет і збільшення віку є факторами ризику розвитку як ХОЗЛ, так і ХХН, причому системне запалення як позалегеновий прояв ХОЗЛ потенційно підвищує ризик виникнення коморбідної ХХН [147]. Вплив сигаретного диму в поєднанні з FGF23 індукує секрецію ІЛ-1 $\beta$  з первинних культур епітеліальних клітин бронхів людини у пацієнтів з ХОЗЛ, і цей



цитокін має системний прозапальний вплив, реалізацією якого може бути формування нефропатії [148]. ІЛ-6, ІЛ-1, TNF- $\alpha$  та MCP-1 є важливими медіаторами, здатними індукувати запальне пошкодження ниркових каналців через рекрутування макрофагів і моноцитів, а також через активацію фактора агрегації тромбоцитів (PAF) в нирках [149].

Запальний цитокін фактор некрозу пухлини-альфа було визначено як ключовий медіатор атеросклерозу, але й велика роль TФР- $\beta$ 1 була підкреслена в патогенезі розвитку атеросклеротичного ураження судин у пацієнтів з ХОЗЛ. Вважається, що ці цитокіни опосередковують патогенез ХХН через атеросклеротичне ураження судин нирок. Цілком можливо, що нирки можуть бути пошкоджені через пряме ураження кровоносних судин запальним процесом, що підвищує ризик розвитку ХХН [150].

Хоча особливості зв'язку між ХОЗЛ і ХХН точно невідомі, одним із можливих пояснень може бути системне запалення. У крові пацієнтів із ХОЗЛ та ХХН виявляється підвищений рівень медіаторів запалення, таких як фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , ІЛ-6 і СРБ. Такі системні запальні фактори можуть індукувати розвиток і прогресування ХОЗЛ і ХХН. Крім того, припускають, що системне запалення бере участь у розвитку серцево-судинних захворювань, а різні медіатори запалення, що продукуються імунними клітинами у відповідь на пошкодження легень або нирок, можуть викликати поліорганну дисфункцію у даної когорти пацієнтів [151, 152]. ХОЗЛ має підвищений ризик ураження нирок, особливо серед пацієнтів з гіпоксемією та нирково-ендокринними механізмами, а гіпоксія тканин та ригідність судин відіграють важливу роль у патофізіології [153]. Ниркова ішемія може, у свою чергу, впливати на експресію ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і може сприяти підвищеній проникності легневих судин, тим самим порушуючи функцію іонних каналів, відповідальних за реабсорбцію рідини на рівні легневих альвеол [154]. В деяких дослідженнях повідомляється про виявлення високого рівня МАУ у пацієнтів з ХОЗЛ, що ще раз привертає увагу до кореляції між ХОЗЛ і ХХН [155].

Деякі експерименти дають можливість припустити, що Beclin-1, реалізація ефектів якого призводить до нижчої базальної аутофагії або зниженої здатності до



Beclin1-залежної ініціації аутофагії у відповідь на CSE, забезпечує ренопротекцію. Існують спостереження, що гаплодефіцит Beclin-1 сприяє нирковій патології в моделі експозиції CSE, оскільки подібні результати були продемонстровані в легенях, де Beclin-1 в нормі знижує спричинене CSE пошкодження легеневої тканини [156, 157]. Виходячи з подібних спостережень, виснаження Beclin-1 може спровокувати зменшення мітофагії, як захисної відповіді для обмеження CSE-індукованого пошкодження нирок [158].

Аномальне зниження експресії протеїну Klotho, який є протектором в умовах клітинного ушкодження і старіння, було виявлено при кількох захворюваннях, пов'язаних зі старінням, в основі яких лежить процес аномальної аутофагії, таких як хвороба Альцгеймера, ураження нирок, рак, ХОЗЛ, судинні захворювання, м'язова дистрофія та діабет. І навпаки, багато екзогенних та ендогенних факторів, ліків, зміни способу життя та генетичні маніпуляції, як повідомлялося, справляли терапевтичний ефект через збільшення експресії Klotho [159, 160]. Все більше доказів вказує на те, що Klotho відіграє подвійну роль як індуктор або інгібітор аутофагії при різних фізіологічних або патологічних станах через його вплив на сигнальний шлях IGF-1 / PI3K / Akt / mTOR, експресію та активність Beclin 1, а також рівень альдостерону, який може допомогти відновити аутофагію до «корисного» рівня [161, 162]. Як вже підкреслювалось, основним фактором ризику розвитку ХОЗЛ є вплив сигаретного диму. Було виявлено, що такий вплив призводив до недостатньої експресії Klotho в макрофагах легень курців з ХОЗЛ або без нього, в альвеолярних макрофагах мишей, а також у бронхіальних епітеліальних клітинах осіб з ХОЗЛ [163, 164, 165]. Ці висновки свідчать про те, що Klotho частково захищає нирки від пошкодження шляхом посилення активності аутофагії в фізіологічних межах. Однак не всі захисні ефекти Klotho в нирках включають регуляцію аутофагії: одне дослідження показало, що Klotho може пом'якшити гостре ураження нирок, спричинене сепсисом, не впливаючи на рівень аутофагії в нирках. Тому необхідні додаткові дослідження, щоб дослідити, як Klotho регулює аутофагію, а також потенційно інші процеси в нирках [166].



У суб'єктів з ХОЗЛ спостерігалось значне підвищення рівня хронічного окиснювального стресу разом із супутнім зниженням продукції молекул проти старіння, таких як сиртуїни (sirtuins, Silent Information Regulator 2 proteins, SIR2) [167]. Як наслідок, середовище окиснювального стресу, що виникає у пацієнтів із ХОЗЛ, створює підґрунтя для пошкодження ендотелію судин ниркових гломерул і прогресування ниркової дисфункції [168].

Аномалії кількісного показника гемоглобіну, включаючи анемію та поліцитемію, є поширеними станами у популяції ХОЗЛ. І оскільки гіпоксія сприяє компенсаторному еритропоезу, ХОЗЛ давно визнано важливою причиною вторинної поліцитемії [169]. Зв'язок між поліцитемією та несприятливими наслідками у пацієнтів із ХОЗЛ недостатньо вивчений. Кілька попередніх досліджень показали нейтральну або захисну роль поліцитемії. У пацієнтів з ХОЗЛ із хронічною дихальною недостатністю поліцитемія демонструвала вищу виживаність, ніж у нормоцитемічних суб'єктів [170]. В іншій когорті ХОЗЛ, що включає 2524 пацієнта, 3-річна виживаність становила 24%, коли гематокрит був < 35, і 70%, коли гематокрит був  $\geq 55\%$  [171]. Проте потенційні згубні наслідки поліцитемії пов'язані з кількома іншими хронічними захворюваннями, одним із яких є ХХН. Серійні рандомізовані контрольовані дослідження і мета-аналізи продемонстрували ризики відносно вищих концентрацій гемоглобіну для системної, і, зокрема, ниркової гемоциркуляції [172]. Ці підвищені ризики включають інсульт, АГ, тромбоз судинного доступу, інші гострі кардіоваскулярні події, термінальну стадію ниркової недостатності та смерть. На підставі цих доказів гайдлайни були оновлені в 2007 році і рекомендували верхнє цільове значення 12 г/дл для гемоглобіну та припускали, що рівень гемоглобіну не повинен перевищувати 13 г/дл. Пізніше практичні рекомендації з лікування ХХН від 2012 року групи «Хвороби нирок: покращення глобальних результатів» (KDIGO) рекомендували, щоб верхня цільова норма гемоглобіну становила 11,5 г/дл, а рівень гемоглобіну не перевищував 13 г/дл [173, 174]. З огляду на вплив на ниркову гемоциркуляцію важливо підкреслити, що поліцитемія також пригнічує залежну від ендотелію реакцію релаксації гладком'язових клітин ниркових судин на ацетилхолін [175, 176].



Молекулярні механізми взаємопотенціювання ХОЗЛ і ХХН потребують додаткового вивчення. Щоб більш детально з'ясувати ці причинно-наслідкові зв'язки, необхідні проспективні дослідження з більшою тривалістю спостереження [177]. Аналіз даних досліджень перебігу ниркової дисфункції та ХОЗЛ дозволить у майбутньому оптимізувати терапевтичні втручання та розподіл ресурсів, враховуючи збільшення витрат на охорону здоров'я, пов'язаних із кількома супутніми захворюваннями. Також під час планування медикаментозної терапії та догляду за пацієнтами з ХОЗЛ лікарі повинні враховувати наявність ураження нирок, навіть на початковій стадії дисфункції, та інші супутні захворювання з метою редукції кількості загострень хронічних станів.

### **1.3 Особливості формування ренальної дисфункції у пацієнтів з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень**

Проблема мультиморбідності та поліморбідності останніми десятиліттями набирає обертів і кількість пацієнтів з поліморбідністю є викликом для систем охорони здоров'я в усьому світі [178]. Нещодавно були опубліковані результати тривалого і масштабного дослідження поліморбідності, проведеного з 2000 по 2018 рік в Данії. Діагнози були встановлені на основі контактів у лікарнях у данських реєстрах охорони здоров'я за цей період. Критерієм поліморбідності вважалася наявність у одного пацієнта двох і більше захворювань з різних груп. Результати засвідчили, що з 2000 по 2018 рік поширеність поліморбідності зросла з 7,1% до 16,1% з відносним збільшенням на 126% та 314% для діагностичних груп  $\geq 2$  нозологій та  $\geq 4$  нозологій відповідно. Найвищу поширеність поліморбідності мали найстарші вікові групи. У 2018 році приблизно половина населення віком  $\geq 80$  років мала поліморбідність. Найбільш поширеними в популяції виявились захворювання кардіоваскулярного, пульмонологічного профілю та хвороби опорно-рухового апарату. Отже, в Данії частка пацієнтів з поліморбідністю зросла більш ніж удвічі, і в цілому такі темпи відповідають загальносвітовим [179]. Поширення



поліморбідності є також соціально обумовленим явищем та пов'язане зі збільшенням використання медичних послуг. Ці результати підтверджують необхідність покращення якості та ефективності медичних послуг, що надають допомогу пацієнтам з поліморбідністю, як на практичному, так і на національному рівні [180]. Було відзначено, що такі супутні захворювання, як серцево-судинні і цереброваскулярні, рак легень і цукровий діабет часто діагностуються у пацієнтів з ХОЗЛ і були запропоновані як основні причини смерті у > 60% пацієнтів з ХОЗЛ в двох великих рандомізованих контрольованих фармакологічних дослідженнях [181]. У зведеному аналізі індивідуальних даних про пацієнтів із семи рандомізованих досліджень, у яких брали участь близько 5000 пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ, смертність була пов'язана з респіраторними причинами в 34,3%, серцево-судинними захворюваннями в 29,8% і раком в 20,8% випадків. Легеневі захворювання (35%), серцево-судинні захворювання (27%) і рак (21%) також були основними причинами смерті у 6112 пацієнтів з ХОЗЛ під час 3-річного спостереження [182].

Отже, через старіння населення в багатьох розвинутих країнах тягар пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ, уражених декількома супутніми захворюваннями, зростає разом зі складною прогресуючою взаємодією між захворюваннями, що призводять до інвалідності та смерті [183, 184].

ХОЗЛ часто супроводжують порушення обміну речовин, остеопороз, дисфункція скелетних м'язів, тривожні і депресивні розлади, когнітивні порушення, захворювання шлунково-кишкового тракту та супутні респіраторні захворювання, такі як астма, бронхоектазії, легеневий фіброз та рак легень. І хоча показано, що ХОЗЛ часто співіснує з такими серцево-судинними захворюваннями, як ГХ, ІБС, хронічна серцева недостатність (ХСН), наразі існує недостатньо досліджень, що вивчають, як саме коморбідні захворювання слід оцінювати, діагностувати та лікувати в контексті ХОЗЛ [185]. В деяких дослідженнях було показано, що комбінація ХОЗЛ і ХХН незалежно пов'язана з більш високою поширеністю інших супутніх захворювань (особливо серцево-судинних) і підвищенням смертності [186]. Також відзначалось, що пацієнти з ХОЗЛ мають



вищий ризик розвитку ХХН, ніж загальна популяція, причому вік, діабет, АГ та надмірна вага є найпоширенішими факторами ризику виникнення і швидкого прогресування ХХН через потенціювання патофізіологічних впливів на нирки [187]. Інша група дослідників продемонструвала, що ГХ є одним із найбільш поширених супутніх захворювань у пацієнтів ХОЗЛ [188].

Дослідження вітчизняних вчених виявили, що пацієнти з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ мали нижчі показники при проходженні тестування за допомогою опитувальників mMRC та САТ, ніж хворі з монопатологією ХОЗЛ. Також авторами було підкреслено, що коморбідних пацієнтів відзначався більш важкий перебіг АГ, що може свідчити на користь взаємопотенціювання ефектів і впливу цих двох нозологічних одиниць на якість життя хворих. Супутня АГ додатково посилює прояви бронхіальної обструкції, на що вказує позитивний корелятивний зв'язок із показниками ОФВ1 в групі поліморбідних пацієнтів [189]. Інша група корейських вчених досліджувала зв'язок між ХОЗЛ та АГ, використовуючи національні репрезентативні дані. У цьому перехресному дослідженні було проаналізовано дані Корейського національного обстеження здоров'я та харчування V, проведеного протягом 2010-2012 років. Було виявлено, що серед 4043 чоловіків (віком  $\geq 40$  років), які пройшли спірометрію, 2190 (54,2%) мали ГХ. Навіть після коригування на вік, ІМТ, статус куріння, цукровий діабет, метаболічний синдром та інсульт, ХОЗЛ незалежно асоціювався з ГХ (скориговане відношення шансів 1,71; 95% довірчий інтервал 1,37–2,13;  $P < 0,001$ ). Скоригований пульсовий АТ значно збільшувався зі зменшенням показника ОФВ1 та співвідношення ОФВ1 до форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ). Отже, дійшли висновків, що ХОЗЛ незалежно асоціюється з ГХ, однак патофізіологічні механізми такого зв'язку поки що залишаються недостатньо вивченими [190]. Більш сучасні дані також доводять, що ХОЗЛ і ГХ є широко розповсюдженими проблемами громадського здоров'я, причому АГ часто співіснує у 65% пацієнтів із ХОЗЛ та ускладнює ведення пацієнтів. Хоча численні клінічні рекомендації розглядають ці стани окремо, існує нестача втручань, заснованих на доказах, для одночасного лікування обох захворювань і їх ускладнень [191]. У відомому



корейському дослідженні по вивченню впливу сигаретного диму на організм було продемонстровано, що куріння, яке є фактором ризику розвитку ХОЗЛ та ГХ, може прискорити прогресування встановленого ураження нирок на моделях людей і тварин. Біопсія нирки пацієнтів із тривалим анамнезом куріння та АГ демонструє патологічні ознаки гломерулярного захворювання. Механізми, що опосередковують сигарет-індуковане пошкодження тканин, є багатофакторними, включаючи аномальні запальні та клітинні відповіді, що призводить до посилення окиснювального стресу, запалення та запрограмованої клітинної смерті. Хоча наведені вище дані свідчать про те, що вплив куріння може діяти як загальний патогенний фактор розвитку ХХН при ХОЗЛ і ГХ, мало відомо про роль куріння в етіології ХХН на молекулярному рівні [192]. Результати іншого експериментального дослідження показали існування сильного зв'язку між рівнем ІЛ-1 $\beta$  та гіпоксіє-індукованим фактором-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) у крові, що встановило корелятивний зв'язок між гіпоксією, яка є основним патофізіологічним процесом при ХОЗЛ та запаленням, опосередкованим ІЛ-1 $\beta$ , підвищені рівні якого виявляли як у пацієнтів з ХОЗЛ, так і у пацієнтів з ГХ, що може впливати на швидкість розвитку і вираженість ХХН [193, 194]. Група вчених, що займалися вивченням патогенезу ХХН, поставила за мету визначити предиктори зниження ШКФ нижче 60 мл/хв у разі коморбідності ГХ та ХОЗЛ. Одноетапне дослідження охопило 51 пацієнта з коморбідними АГ та ХОЗЛ, при цьому для мінімізації впливу інших фізіологічних та патологічних процесів на результат в якості критеріїв виключення пропонувалися вік понад 80 років, первинне захворювання нирок, цукровий діабет, онкологічні захворювання, ХСН, АГ III ступеню. Автори дійшли висновків, що предикторами зниження ШКФ < 60 мл/хв у пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ були: збільшення загальної жирової тканини > 41,3%, збільшення вісцерального жиру > 11%, збільшення ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, збільшення цистатину С (Cys) > 1,21 мг/л та зниження ОФВ1 < 64,0% [195].

Вітчизняні автори також вивчали вплив поєднаного перебігу ХОЗЛ і ГХ на розвиток ХХН. У дослідженні взяли участь 88 пацієнтів, яких було розділено на три групи: I група включала пацієнтів з ГХ, II група – з ГХ та ХОЗЛ, а III група - з



монопатологією ХОЗЛ. Розрахунок ШКФ виявив статистично значущу різницю між трьома групами. У пацієнтів усіх трьох груп спостерігалось зниження фільтраційної здатності нирок на основі розрахунку ШКФ за рівнем креатиніну та C<sub>ys</sub>. Навіть у групі пацієнтів з ХОЗЛ без маніфестного захворювання нирок спостерігалось зниження ШКФ. Ще більш виражене зниження ШКФ спостерігалось в групі пацієнтів з ГХ, та найбільш значне погіршення якості гломерулярної фільтрації було виявлено у пацієнтів з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ. Автори пояснюють такі результати посиленням ендотеліальної дисфункції та загального запального процесу у цій групі пацієнтів [196].

Обидві нозології – як ХОЗЛ, так і ГХ, забезпечують стійкий стан запалення, що може “розноситись” системно і впливати на судини нирок, гломерули, каналці. Запальні цитокіни також ушкоджують ендотелій, призводять до підвищеної проникності капілярів, АУ [197]. Загальновідомо, що при ХОЗЛ є порушення співвідношення вентиляції-перфузії, зниження насичення крові киснем, що може призводити до тканинної гіпоксії, включно в нирках. Гіпоксія може стимулювати судинні рефлексі, підсилювати активацію РААС, провокувати вільнорадикальне ушкодження на рівні ниркових гломерул, активувати фактори фіброзоутворення [198]. При ХОЗЛ через гіпоксію, куріння, або інші шкідливі агенти зовнішнього середовища зростає вироблення вільних радикалів. ГХ зі свого боку спричиняє надлишковий тиск на судини, що через Ang II стимулює NOX-ензими (NADPH оксидази), що призводить до ушкодження клітин нирки, які входять до складу гломерул і тубулярного апарату [199, 200]. Як ХОЗЛ, так і ГХ через стимуляцію персистентного запалення, зміни гемодинаміки та промоцію розвитку атеросклеротичних змін в судинах потенційно призводять до ендотеліальної дисфункції і підвищення показників судинної жорсткості. Судини, включно і ниркові мікросудини, стають менш еластичними, нездатними адекватно реагувати на зміни АТ і потоку. Це призводить до перевантаження клубочків, підвищення фільтраційного тиску і морфологічних змін, що відображаються в підсумку на функціональній здатності нирок. Підтвердженням є підвищення судинного опору в НА пульсаційного та індексу резистентності (RI, PI) у разі поєднаної патології



[201]. Отже, ГХ спричиняє підвищений АТ, який може бути переданий на ниркові судини, особливо якщо механізми регуляції (авторегуляція, pressure natriuresis) ослаблені. Поєднання з ХОЗЛ може посилити цей ефект через зміну кисневої доставки, судинні реакції на гіпоксію, підвищену симпатико-адреналову активність [202].

В підсумку необхідно відзначити, що отримані дані підкреслюють обмеженість та суперечливість наявних доказів щодо діагностики та лікування поєднаної патології ХОЗЛ та ГХ та ниркової дисфункції, що виникає у таких пацієнтів, що підкреслює необхідність подальших досліджень з цієї теми. Незважаючи на часті клінічні зустрічі з пацієнтами, які мають обидва захворювання, лікарі не мають єдиної стратегії лікування та моніторингу ускладнень. Майбутні дослідження повинні бути зосереджені на розробці комплексних підходів, що враховують складну взаємодію між ХОЗЛ та ГХ, з метою покращення результатів лікування пацієнтів та забезпечення ефективної медичної допомоги [203].



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Дане дослідження включало проведення дворазового комплексного клінічного обстеження та динамічне спостереження за 120 пацієнтами обох статей, віком від 30 до 86 років. Пацієнтів було розподілено на 3 клінічні групи: перша група порівняння включала 30 хворих на ГХ II стадії з 2-3 ступенем АГ, з різним рівнем кардіоваскулярного ризику від низького до дуже високого (середній вік по групі склав  $52,93 \pm 1,05$  року; співвідношення чоловіки/жінки - 73,33/26,67% відповідно); другу групу порівняння склали 30 осіб із монопатологією ХОЗЛ (GOLD 2, 3) (середній вік -  $47,5 \pm 1,92$  роки; співвідношення чоловіки/жінки – 86,67/13,33%); в третю, яка була основною досліджуваною групою, увійшло 60 пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ II стадії з 2-3 ступенем АГ та ХОЗЛ (GOLD 2, 3) (середній вік -  $59,73 \pm 1,59$  роки, гендерне співвідношення за чоловічою/жіночою статтю – 73,33/26,67% відповідно).

Гендерне співвідношення в різних клінічних групах наведено на рис. 2.1.

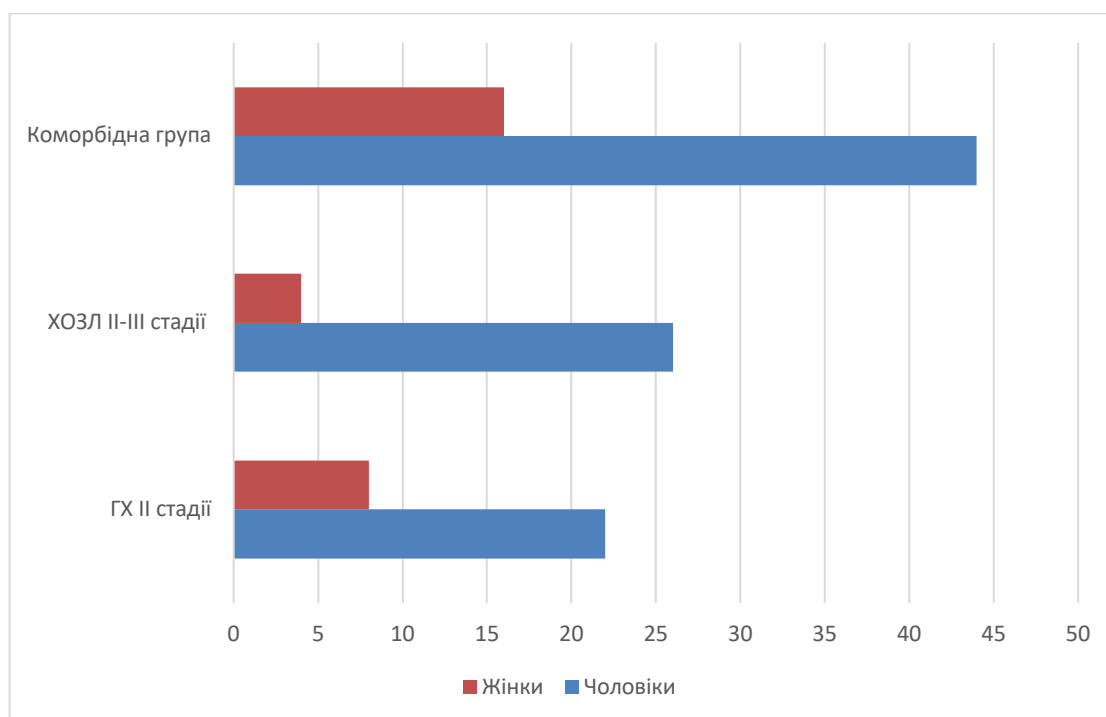


Рисунок 2.1 - Гендерне співвідношення в різних досліджуваних групах.



В усіх групах переважно більшість склали пацієнти чоловічої статі, що пов'язано з епідеміологічною структурою поширеності ХОЗЛ.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (донорів з відділення клінічної та лабораторної трансфузіології КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР) віком від 31 до 69 років, гендерне співвідношення за чоловічою/жіночою статтю – 65,0/35,0%. Істотної різниці за віком і демографічними даними в досліджуваних групах не було.

Обстеження пацієнтів проводилось з 09.2022 по 09.2025. Усі хворі з ХОЗЛ були поза загостренням. Стадіювання ХОЗЛ проводилося за ступенем бронхообструкції за критеріями GOLD [204].

Дизайн дослідження визначено як проспективне, одноцентрове, відкрите, в паралельних групах. При наборі пацієнтів в досліджувані групи під час першого візиту, на якому проводилось комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, вони знаходились на стаціонарному лікуванні на базі КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР у відділенні інтервенційної пульмонології та у відділенні інтервенційної кардіології та рентгенангіографії.

Після динамічного моніторингу, що тривав  $18 \pm 1$  місяць, всім пацієнтам з 1, 2 та 3 груп було проведено повторний плановий візит в клініку в амбулаторному порядку. Після стаціонарного лікування, під час якого проводився набір пацієнтів в дослідження та необхідні дообстеження з метою верифікації наявних захворювань та їх точної оцінки, всі вони отримували медикаментозне лікування у відповідності до діючих на той момент стандартів лікування ГХ і ХОЗЛ. На повторному візиті проводилось загальноклінічне обстеження, оцінка функціонального ниркового резерву, заповнення опитувальників з оцінки респіраторної симптоматики і якості життя, збір даних для аналізу кінцевих точок та побудови прогностичної моделі формування ренальної дисфункції в умовах коморбідності ГХ та ХОЗЛ (погіршення стану, яке пов'язане з захворюваннями дихальної або серцево-судинної систем, кількість і тяжкість загострень ХОЗЛ, кількість і тяжкість гіпертонічних кризів, поява та/або прогресування уражень



органів-мішеней при ГХ, кількість і тривалість госпіталізацій, які пов'язані з ХОЗЛ і ГХ).

Перед початком дослідження було отримано дозвіл Комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету МОЗ України (витяг з протоколу № 5 від 10.11.2022). Пацієнти були ознайомлені з метою та завданнями дослідження, із запропонованими діагностичними методиками, мали змогу задати досліднику всі хвилюючі питання та отримати та них вичерпні відповіді. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні.

Основні критерії включення пацієнтів в дане дослідження: підписання інформованої згоди на участь в клінічному дослідженні, верифікована ГХ II стадії 2-3 ступеня АГ, верифікований діагноз ХОЗЛ за спірометричними критеріями GOLD з 2-3 ступенем бронхообструкції [204, 205].

Критеріями виключення з дослідження були декомпенсовані клінічні стани будь-якого генезу, онкологічні захворювання, ХОЗЛ (GOLD 4) або хронічна дихальна недостатність, що потребує постійної кисневої терапії або інвазивної допоміжної вентиляції легень, туберкульоз легеневої або позалегеневої локалізації на момент обстеження, а також в анамнезі, ГХ III стадії з клінічно значущим ураженням органів мішеней (перенесений інфаркт міокарда, постінфарктний кардіосклероз, перенесені гострі порушення мозкового кровообігу), ХСН вище III функціонального класу за NYHA, наявність іншої гострої або хронічної соматичної патології, що проявляється клінічно значущим ураженням нирок, перебування пацієнта на діалізній нирковозамісній терапії, трансплантована нирка, єдина нирка, верифіковані вроджені вади розвитку нирок та набуті захворювання інфекційного та неінфекційного генезу, що відображаються на функції та структурі ниркової тканини, зловживання алкоголем, наркотичними речовинами або лікарськими препаратами, наявність психічних розладів або інших подібних станів, які унеможливають продуктивний контакт з пацієнтом, недотримання пацієнтом умов протоколу дослідження та порушення у виконанні відповідних процедур, відсутність терапевтичної співпраці з боку пацієнта, відмова пацієнта від участі в дослідженні незалежно від причини.



Критерії відбору здорових осіб в контрольну групу були наступними: відсутність відповідних скарг, легневих та серцево-судинних захворювань в анамнезі, патології нирок, наявної на даний момент або в анамнезі, фізикальних даних, що підтверджують кардіореспіраторну і ренальну патологію, порушень показників функції зовнішнього дихання і змін в легенях за даними оглядової рентгенографії грудної клітини.

Ключовими положеннями, що визначали постановку діагнозу ХОЗЛ були: клінічна картина (тривалий прогресуючий кашель, виділення мокротиння, експіраторна або змішана задишка, що підсилюється в міру прогресування захворювання), анамнестичні дані щодо наявності факторів ризику ХОЗЛ (активне і пасивне тютюнопаління, тривалий вплив на дихальні шляхи промислових або побутових поллютантів, спадкова схильність), дані фізикального обстеження, наявність частково незворотньої бронхіальної обструкції за даними спірометрії (обструктивний тип порушення зовнішнього дихання, негативний результат бронхомоторного тесту), відсутність на рентгенограмі органів грудної клітки ознак, що вказують на інші захворювання дихальної системи (інфільтративні, рестриктивні зміни і т.д.). Верифікацію діагнозу ХОЗЛ та визначення ступеня бронхообструкції проводили за спірометричними показниками (GOLD 1-4) згідно з рекомендаціями програми «Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease» 2022, 2023 та 2025 років. Стратифікацію пацієнтів на клінічні групи проводили з урахуванням тяжкості респіраторної симптоматики за результатами опитування, а також кількості та тяжкості загострень ХОЗЛ за останні 12 місяців (групи А, В, С і D, а від 11.2022 – А, В, Е). Загостренням ХОЗЛ вважали відносно тривале (не менше 24 годин) погіршення стану хворого, з гострим початком, що за своєю тяжкістю виходило за межі добової варіабельності респіраторної симптоматики і потребувало модифікації базисної бронходилататорної терапії та/або призначення антибактеріального лікування [204]. При роботі з пацієнтами в рамках протоколу дослідження їм було запропоновано використання різноманітних опитувальників та шкал. В групі хворих із верифікованим ХОЗЛ на першому та другому візиті використовувались опитувальники і шкали для оцінки ступеню бронхообструкції і



впливу ХОЗЛ на стан здоров'я та якість життя: mMRC, тест оцінки ХОЗЛ (CAT/ COPD Assessment Test), скорочена версія Респіраторного опитувальника клініки Святого Георгія (SGRQ-C/ St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients). Також пацієнтам цієї групи було запропоновано пройти уніфікований стандартний опитувальник з оцінки якості життя SF-36 (36-Item Short Form Survey Instrument).

Для постановки або підтвердження ГХ проводили аналіз скарг, анамнезу захворювання, даних фізикального обстеження, в тому числі даних аускультативного вимірювання АТ на двох руках. Верифікацію діагнозу ГХ, визначення стадії, ступеню та кардіоваскулярного ризику проводили, ґрунтуючись на рекомендаціях European Society of Hypertension (ESH) від 2018 року та оновлених рекомендаціях, опублікованих в 2023 році після 32-го Європейського конгресу з гіпертензії. При постановці та верифікації діагнозу основного, супутніх захворювань та ускладнень, пацієнти за необхідності були оглянуті спеціалістами вузького профілю КНП «ЗОКЛ» ЗОР (ендокринолог, невролог, офтальмолог, нефролог, ревматолог), також в рамках стаціонарного лікування на базі КНП «ЗОКЛ» ЗОР пацієнтам проводились інші загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження. Для оцінки якості життя пацієнтів з ГХ в рамках дослідження використовувався універсальний опитувальник якості життя SF-36 (36-Item Short Form Survey Instrument).

При загальноклінічному обстеженні в групі ГХ симптоматика захворювання проявлялась переважно скаргами загального характеру. При цьому 8 (26,67%) пацієнтів відзначили повну відсутність суб'єктивної симптоматики, пов'язаної з підвищеним рівнем АТ. Інші пацієнти з даної досліджуваної групи мали скарги на загальну слабкість (63,33%), підвищену втомлюваність (46,67%), емоційну лабільність і дратівливість (43,33%), зниження когнітивних здібностей (36,67%), головний біль дифузного характеру, або локалізований переважно в потиличній ділянці, асоційований з підвищенням АТ (43,33%), шум у вухах (26,67%), запаморочення (20,00%), періодичні носові кровотечі, асоційовані з підйомом АТ (6,67%). Кардіальна симптоматика в групі ГХ проявлялась у меншій частині пацієнтів, з яких 6 (20,00%) повідомляли про тупий і ниючий біль у грудях



нестенокардитичного характеру, асоційований з підвищеними цифрами АТ, 2 (6,67%) пацієнтів відзначали відчуття прискороного та посиленого серцебиття, і 1 (3,33%) хворий скаржився на відчуття перебоїв в роботі серця. При фізикальному обстеженні у 63,33% було аускультативно виявлено акцент другого серцевого тону на аорті та у 33,33% - зміщення відносної межі лівої серцевої тупості вліво, що свідчить про ознаки гіпертрофії лівого шлуночка.

В групі ХОЗЛ більшість пацієнтів мали скарги респіраторного характеру. 25 (83,33%) пацієнтів мали скарги на задишку змішаного або експіраторного характеру різного ступеню тяжкості – 8 (26,67%) хворих мали задишку, яка виникає при інтенсивному фізичному навантаженні, у 11 (36,67%) вона виникала при помірному навантаженні, у 4 (13,33%) – при легкому, і ще 2 (6,67%) пацієнтів відзначили появу задишки в спокої. Також пацієнти групи ХОЗЛ скаржились на зниження переносимості фізичного навантаження (56,67%), загальну слабкість і втомлюваність (43,33%), постійний кашель, не пов'язаний з епізодами ГРВІ (53,33%) і виділення мокротиння (36,67%). При фізикальному обстеженні у 63,33% пацієнтів цієї групи були виявлені різноманітні аускультативні аномалії – переважно сухі хрипи на видиху.

Було виявлено, що пацієнти з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ, що увійшли до третьої (основної) досліджуваної групи мали скарги, пов'язані з обома захворюваннями, при цьому вони, як правило, були більш вираженими і зустрічалися частіше, ніж у пацієнтів з монопатологією ГХ або ХОЗЛ. Так, скарги на загальну слабкість мали 86,67% пацієнтів з цієї групи, на підвищену втомлюваність – 73,33%, на емоційну лабільність і дратівливість – 48,33%, зниження когнітивних здібностей та концентрації уваги - 46,67%, головний біль дифузного характеру, або локалізований переважно в потиличній та скроневій ділянці - 46,67%, шум у вухах – 38,33%, запаморочення несистемного характеру – 26,67%, біль в грудях нестенокардитичного характеру – 13,33%, відчуття прискороного серцебиття або перебоїв в роботі серця – 11,67%, постійний кашель – 58,33%, задишку при навантаженні різного ступеню тяжкості – 86,67%, задишку в спокої – 13,33%.



Супутні захворювання в групі ХОЗЛ були виявлені у 12 (40,00%) пацієнтів. Провідні місця в структурі супутньої патології в цій групі займали захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастродуоденіт, холецистит, панкреатит, коліт), які відзначалися у 23,33% хворих, захворювання опорно-рухового апарату дегенеративно-дистрофічного характеру (остеоартрози, остеохондроз різних відділів хребта), що були виявлені у 20,00% пацієнтів, і патології ЛОР-органів (хронічний синусит, тонзиліт, ларингіт), які були діагностовані у 16,67% хворих. Щорічна захворюваність на ГРВІ в групі ХОЗЛ складала 46,67%. Аналіз коморбідності в групі ГХ показав, що 43,33% хворих мають хронічні супутні захворювання. При цьому структура коморбідних нозологій була подібною до цих показників в групі ХОЗЛ – 26,67% мали гастроентерологічні захворювання, 16,67% страждали на хронічні дегенеративно-дистрофічні ураження суглобів та хребта, і 13,33% пацієнтів мали хронічні захворювання ЛОР-органів. Щорічна захворюваність на ГРВІ в цій групі була нижчою в порівнянні з групою ХОЗЛ, і складала 33,33%, що ймовірно обумовлено прямим впливом ХОЗЛ на дихальні шляхи з порушенням механізмів мукоциліарного кліренсу, секреції слизу і підтримання місцевого імунітету в слизовій оболонці респіраторного тракту, що робить дихальні шляхи хворих на ХОЗЛ більш сприйнятливими до вірусних патогенів. Поширеність супутніх захворювань в основній досліджуваній групі з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ була вищою, ніж в групах монопатології і відзначалась у 63,33% учасників. Захворювання шлунково-кишкового тракту залишалися найбільш поширеними і виявлялись у 56,67%, патологія опорно-рухового апарату була зафіксована у 38,33%, ЛОР-патологія – у 18,33%, захворювання периферичної нервової системи (периферичні полі- і мононейропатії) – у 8,33%, захворювання щитоподібної залози (компенсований та субкомпенсований гіпотиреоз різного доброякісного генезу) – у 3,33%. Захворюваність на ГРВІ за попередній рік перевищувала таку в групі ХОЗЛ і складала – 61,67%. В групі ХОЗЛ+ГХ більшість пацієнтів (65,00%) відзначали зв'язок ГРВІ з загостренням ХОЗЛ, в групі ХОЗЛ такий зв'язок був зафіксований у 53,33% хворих. При аналізі анамнестичних даних було виявлено, що частота



загострень ХОЗЛ протягом останнього року була вищою в групі ХОЗЛ+ГХ ( $4,05 \pm 0,17$ ) в порівнянні з групою ХОЗЛ ( $3,48 \pm 0,21$ ). Вищою в групі ГХ+ХОЗЛ була також частота госпіталізацій з приводу загострення ХОЗЛ ( $2,14 \pm 0,06$ ). В групі ХОЗЛ вона складала  $1,03 \pm 0,05$ .

Аналіз факторів ризику продемонстрував, що в усіх трьох досліджуваних групах провідним чинником ризику є паління. В групі ХОЗЛ 83,33% пацієнтів на момент обстеження були активними курцями, і ще 6,67% мали тютюнову залежність в минулому. Відсоток активних курців в групі ГХ дорівнював 36,67%, ще 3,33% палили в минулому. В групі ГХ+ХОЗЛ активне куріння також залишалось провідною причиною розвитку захворювання і відзначалось у 78,33% хворих. На другому місці серед факторів ризику були шкідливі умови праці, про які зазначили 13,33% хворих з групи ХОЗЛ, 6,67% пацієнтів з групи ГХ і 11,67% учасників з групи ГХ+ХОЗЛ.

Аналіз клінічних особливостей перебігу ХОЗЛ і ГХ продемонстрував залежність тяжкості перебігу і швидкості прогресування захворювань від стажу паління, середньої кількості випалених за добу цигарок та інтегративного індексу пачко-років. Найбільший стаж тютюнопаління мали пацієнти з групи коморбідного перебігу ГХ+ХОЗЛ, у яких він складав в середньому 31,4 роки. В групі монопатології ХОЗЛ середній стаж також був досить тривалим – 28,6 років. Стаж паління у пацієнтів з групи ГХ був значно нижчим – 18,5 років. Середня кількість випалених за добу цигарок також несуттєво відрізнялась в групі ГХ+ХОЗЛ і групі ХОЗЛ, і складала відповідно 18,2 та 17,6. Хворі на ГХ випалювали в середньому 11,5 цигарок за добу. Підрахунок індексу пачко-років (ІПР) показав подібні закономірності в усіх досліджуваних групах. В групі ГХ ІПР становив 7,94, в групі ХОЗЛ – 22,68, а в групі ГХ+ХОЗЛ – 24,92.

При надходженні до стаціонару пацієнтам всіх трьох досліджуваних груп рутинно проводилось рентгенографічне дослідження органів грудної клітки, при цьому структура виявлених патологічних змін і знахідок дещо відрізнялась в усіх групах. В групі ХОЗЛ були досить поширеними рентгенологічні симптоми ураження бронхів і легень, що характерно для ХОЗЛ: у 23,33% було виявлено ознаки



пневмофіброзу, у 13,33% - локальної або дифузної емфіземи, 46,67% пацієнтів мали посилення та/або деформацію легеневого малюнка, що вказує на ураження бронхів, 6,67% мали рентгенологічні ознаки збільшення розмірів правого шлуночка, і 3,33% - лівого шлуночка серця. Пацієнти з групи монопатології ГХ в 16,67% мали рентгенологічно підтверджене збільшення розмірів лівого шлуночка, що може вказувати на гіпертрофію на фоні ГХ. Аналіз рентгенологічних знімків в групі ГХ+ХОЗЛ продемонстрував більшу частоту патологічних змін бронхів, легень і серця в порівнянні з групою ХОЗЛ і групою ГХ. Так, ознаки пневмофіброзу були виявлені у 38,33% хворих з цієї групи, емфізематозні зміни легеневої паренхіми – у 18,33%, посилення і деформація легеневого малюнку – у 51,67%, збільшення розмірів правого шлуночка – у 11,67%, лівого шлуночка – 18,33%.

Також при госпіталізації у відділення всім пацієнтам проводились загальний аналіз крові та біохімічний аналіз із визначення основних показників та СРБ. Було показано, що ХОЗЛ не завжди супроводжується змінами в гемограмі та підвищенням рівня прозапальних маркерів, але статистично більша кількість і вираженість відхилень лабораторних показників від референтних меж спостерігалась в групі з коморбідним перебігом ГХ+ХОЗЛ. Кількість пацієнтів з еритроцитозом та підвищенням рівня гемоглобіну, що є компенсаторною реакцією організму на хронічну гіпоксію при ХОЗЛ, а також з підвищеним рівнем лейкоцитів периферичної крові, зсувом лейкоцитарної формули вліво, підвищеним рівнем швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) і СРБ, що є ознакою запалення, була більшою в групі ХОЗЛ+ГХ, ніж в групі ХОЗЛ. Лейкоцитоз спостерігався у 33,33% хворих з групи ХОЗЛ і у 41,67% - з групи ГХ+ХОЗЛ. Зсув лейкоцитарної формули вліво відзначений у 16,67% хворих з ХОЗЛ, а в групі ХОЗЛ+ГХ ця ознака була виявлена у 26,67%. Прискорення ШЗЕ виявлено у 36,67% хворих на ХОЗЛ і у 53,33% з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ. 43,33% учасників з ХОЗЛ мали підвищення СРБ, тоді як в групі ХОЗЛ+ГХ СПР перевищував верхню межу норми у 60,00%. Пацієнти з ХОЗЛ в 16,67% випадків мали еритроцитоз і в 33,33% - підвищення рівня гемоглобіну. А в групі коморбідного перебігу ХОЗЛ і ГХ підвищення рівня еритроцитів і гемоглобіну відзначалися відповідно у 23,33% і 41,67% випадків.



## 2.2 Методи дослідження

Комплексне обстеження пацієнтів в рамках даного дослідження проводилось із застосуванням загальноклінічних, лабораторних, інструментальних і функціональних методик.

Для швидкої оцінки задишки, як основного респіраторного симптому ХОЗЛ використовували **Модифіковану шкалу задишки (mMRC/modified Medical Research Council)**, в якій необхідно оцінити вираженість задишки від 0 до 4 балів, спираючись на переносимість певного виду фізичного навантаження.

Більш детальну оцінку стану пацієнтів з ХОЗЛ проводили з використанням **Тесту оцінки ХОЗЛ (CAT/ COPD Assessment Test)**. Цей опитувальник містить 8 питань, які оцінюють вираженість кашлю, наявність і кількість мокротиння, відчуття стиснення в грудній клітці, ступінь задишки, активність вдома, відчуття невпевненості поза домом, якість сну та рівень втомлюваності. Кожне питання оцінюється від 0 (відсутність проявів) до 5 (максимальна інтенсивність симптому, що дуже суттєво впливає на життя пацієнта). Інтерпретація результатів має такий вигляд: 0-10 балів – незначний вплив на життя хворого, 11-20 – помірний, 21-30 – виражений, 31-40 – дуже сильний вплив.

Для максимально повної та багатогранної оцінки респіраторної симптоматики та впливу ХОЗЛ на якість життя пацієнта використовували скорочену версію **Респіраторного опитувальника клініки Святого Георгія (SGRQ-C/ St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients)** – валідований опитувальник для оцінки впливу ХОЗЛ на повсякденне життя хворих, який є високоефективним інструментом як для первинної оцінки стану пацієнта, так і при тривалому веденні для моніторингу динаміки стану та ефективності лікування. Цей опитувальник складається з трьох основних доменів: Симптоми (частота і вираженість кашлю, задишки, виділення мокротиння, частота і тяжкість загострень), Активність (обмеження фізичної активності через ХОЗЛ), Впливи (соціальні, психологічні, емоційні наслідки хвороби). Кожен домен окремо і



загальний бал оцінюються від 0 до 100. Чим вищим є отримане значення, тим більш вираженим є негативний вплив хвороби на життя пацієнта.

Оцінку якості життя проводили із застосуванням уніфікованого неспецифічного опитувальника з оцінки якості життя **SF-36 (36-Item Short Form Survey Instrument)**. Він містить 36 питань, які об'єднані у 8 шкал, що дозволяють оцінити параметри фізичного, емоційного, психологічного та соціального функціонування респондента: фізичне самопочуття, обмеження через фізичне здоров'я, обмеження через емоційні проблеми, енергійність, психологічне благополуччя, соціальні обмеження через хворобу, наявність та вираженість больового синдрому, загальна оцінка стану здоров'я, зміна стану здоров'я. Результат за кожною зі шкал оцінюється окремо і виражається у відсотках від 0 до 100%. Чим вищою є оцінка, тим кращим є показник якості життя за даною шкалою.

**Дослідження функції зовнішнього дихання** проводили спірометричним методом в відповідності до рекомендацій Американського торакального та Європейського респіраторного товариства (ATS/ERS) з використанням апарату «СПРОКОМ» на базі відділення інтервенційної пульмонології ЗОКЛ. З метою отримання максимально об'єктивних результатів учасники дослідження не отримували  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії протягом 12 годин перед початком дослідження і  $\beta_2$ -агоністи короткої дії впродовж 6 годин. Повний протокол спірометрії з виконанням форсованих дихальних маневрів проводили двічі – вихідне дослідження і повторне дослідження в рамках проведення бронхомоторного тесту. Оцінювали основні параметри кривої залежності «потік-об'єм» та автоматично виміряні показники респіраторного потоку, що використовуються для оцінки ХОЗЛ та диференційної діагностики з іншими респіраторними порушеннями: ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ, індекс Тіффно (ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЄЛ), хвилинний об'єм дихання, загальна життєва ємність легень (ЖЄЛ), максимальна об'ємна швидкість повітряного потоку (МОШ 25%, 50%, 75%). Повторне спірометричне дослідження в рамках бронхомоторного тесту здійснювали за тією ж методикою через 15 хвилин після інгаляції 200 мкг  $\beta_2$ -агоніста короткої дії сальбутамолу, при цьому особливу увагу приділяли оцінці об'єму приросту показника ОФВ<sub>1</sub>. Приріст ОФВ<sub>1</sub>, що становив  $\leq 12\%$ , або 200 мл від



вихідного показника ОФВ1 свідчив про відсутність значущої оборотності бронхообструкції, що є одним із критеріїв верифікації ХОЗЛ.

**Добове моніторування АТ (ДМАТ)** проводили з використанням повністю автоматизованого приладу «CARDIOTENS» («Meditech», Угорщина). В денний час АТ вимірювали з інтервалом в 15 хвилин, в нічний – 30 хвилин. Під час проведення моніторингу АТ учасники заповнювали видану дослідником форму, в якій фіксували загальний стан, описували характер скарг і симптомів, час їх виникнення, характер та інтенсивність фізичних навантажень, емоційні переживання, час прийому лікарських засобів. Подальша інтерпретація отриманих даних добового профілю АТ проводилась із врахуванням цих даних. Після проведення ДМАТ оцінювали такі показники, як середній рівень систолічного АТ (САТ<sub>ср</sub>), діастолічного (ДАТ<sub>ср</sub>), середній АТ (АТ<sub>ср</sub>), пульсовий АТ (АТ<sub>п</sub>), середня частота серцевих скорочень (ЧСС<sub>ср</sub>), варіабельність САТ, ДАТ, ЧСС за добу (доб), за денний (д) і нічний (н) період. Також оцінювали індекс часу гіпертензії (ІЧГ) – відсоткове значення кількості вимірів, коли АТ складав більше за 140/90 мм рт. ст. в денний час і 120/80 мм рт. ст. у нічний час; і індекс площі гіпертензії (ІПГ), який відображається значенням площі фігури між кривими підвищеного і нормального АТ. Оцінюючи характер добових коливань АТ і величину нічного зниження АТ, визначали циркадний профіль АТ, виділяючи такі типи: *dipper* (нічне зниження АТ на 10-20% порівняно з денним), *non-dipper* (нічне зниження АТ менше 10%), *over-dipper* (нічне зниження АТ понад 20%), *night-peaker* (підвищення АТ в нічний час).

**Стан ниркової гемодинаміки** оцінювали, використовуючи апарат Toshiba Xaгіо із застосуванням конвексного мультичастотного датчика (частота 3-5 МГц). Проводили якісний і кількісний аналіз спектральних характеристик кровотоку в судинах нирок. Кількісний аналіз доплерограми проводили з ділянки, віддаленої від області воріт нирки на 1-2 см. Швидкісні характеристики ренального кровотоку досліджували на рівні загального стовбуру (ЗС) ниркових артерій (НА), сегментарних (СГ НА) і міждольових гілок (МГ НА). При спектральній доплерографії оцінювалася форма доплерівської кривої, визначалися: пікова систолічна швидкість ( $V_{ps}$ ), кінцева діастолічна швидкість ( $V_d$ ), усереднена за часом максимальна швидкість



(TAMX) кровотоку, індекс резистентності (RI) та пульсаційний індекс (PI), систоло-діастолічне співвідношення ( $V_{ps}/V_d$ ). Для оцінки використовували «майже кутонезалежні» параметри периферичного васкулярного опору.

Обчислення васкулярної резистивності ниркових судин проводилися при обробці доплерографічних кривих за формулами:

- систоло-діастолічне співвідношення ( $V_{ps}/V_d$ ).

$$(V_{ps}/V_d) = V_{ps}/V_d \quad (2.1)$$

де  $V_{ps}$  – пікова систолічна швидкість кровотоку,  $V_d$  – кінцева діастолічна швидкість кровотоку,

- пульсаційний індекс (PI )

$$PI = (V_{ps} - V_d) / TAMX \quad (2.2)$$

де TAMX – усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку,

- індекс резистентності (RI )

$$RI = (V_{ps} - V_d) / V_{ps} \quad (2.3)$$

**Оцінку функціонального ниркового резерву (ФНР)**, що є клінічним маркером інтрагломерулярної гіперфільтрації та гіпертензії, проводили модифікованим методом, використовуючи показники кліренсу ендogenous креатиніну до і через 2 години після проведення перорального навантаження білком в умовах адекватного водного режиму. Методика проведення: вранці, відразу після сну і спорожнення сечового міхура, пацієнт для отримання достатнього хвилинного діурезу вживав негазовану воду або неміцний чай без цукру (з розрахунку 10 мл/кг маси тіла). З моменту закінчення першого ранкового сечовипускання починали перший збір сечі в окремий посуд впродовж 2-х годин. В середині 1-го збору сечі отримували зразок венозної крові (5 мл) для визначення рівня креатиніну сироватки. Всі біохімічні дослідження проводили на базі клініко-діагностичної лабораторії КНП «ЗОКЛ» ЗОР. Визначали об'єм зібраної за 2 години сечі, розраховували швидкість хвилинного діурезу. В отриманій порції сечі визначали концентрацію креатиніну і розраховували базальний кліренс креатиніну.



Після першого етапу пацієнт вживав білкову їжу з розрахунку 1,5 г протеїну на 1 кг маси тіла і отримував друге пероральне водне навантаження (з розрахунку 10 мл/кг маси тіла), потім аналогічним чином повторювали збір сечі протягом 2-х годин, забір зразка венозної крові через 1 годину після початку збору сечі. Знову повторювали визначення об'єму виділеної сечі, обчислення швидкості діурезу і з використанням отриманих даних розраховували стимульований кліренс креатиніну. Дослідження проводилось з дотриманням адекватного водного режиму – при цьому кожне сечовипускання поповнювалось аналогічним об'ємом негазованої води.

ФНР, кількісною мірою якого є різниця між стимульованим кліренсом ендогенного креатиніну (КК2) і базальним кліренсом (КК1), виражена у відсотках від вихідного показника КК1, розраховували за формулою:

$$\text{ФНР} = ((\text{КК2} - \text{КК1}) / \text{КК1}) \times 100 (\%) \quad (2.4)$$

Збереженим ФНР вважали в тому разі, якщо приріст кліренсу креатиніну (КК) після перорального білкового навантаження в порівнянні з вихідним склав більше 10%. При прирості КК в межах 5-10% ФНР оцінювали як знижений. У випадку, якщо приріст КК становив менше 5%, він трактувався як виснажений.

**Дослідження екскреції альбуміну та  $\beta_2$ -мікроглобуліну з сечею, а також рівень експресії TGF- $\beta$  та ІЛ-1 $\beta$  крові здійснювалося на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики ЗДМФУ.**

Дослідження TGF, ІЛ-1 сироватки крові проводили імуноферментним методом: кількісний аналіз здійснено імуноферментним методом, що базується на використанні «сендвіч»-варіанту твердофазного імуноферментного аналізу зі застосуванням імуноферментного комплексу ImmunoChem-2100 (США). Аналіз проводили в 96-лункових мікропланшетах, дно яких було вкрите моноклональними антитілами до відповідного молекулярного маркера. Зразки плазми вносили до відповідних лунок мікропланшетів та інкубували протягом необхідного часу. Після етапів промивання реагенти видаляли з лунок мікропланшетів, а також вносили додаткові реагенти, які згодом вимивалися. Аналіз проводили з додаванням колориметричного реагенту, результуючий сигнал вимірювали за 450 нм.



Визначення активності вищезазначених маркерів здійснювали імуноферментним методом, описаним вище, за допомогою ELISA набору ТФР- $\beta$ 1 (Transforming Growth Factor Beta 1) ELISA Kit (E-EL-0162) і виражали в ng/mL та Human ІЛ-1 $\beta$  (Interleukin 1 Beta) ELISA Kit (E-EL-H0149), pg/ml.

**Визначення альбуміну** сечі проводили імунотурбідиметричним методом із використанням набору ACCENT-200 MICRO ALBUMIN (кат. № 7-244, Cormay, Польща) на автоматичному біохімічному аналізаторі ACCENT-200.

Принцип методу ґрунтується на реакції між людським альбуміном, що міститься в зразку, та специфічними анти-альбуміновими антитілами, у результаті чого утворюється імунний комплекс, який спричиняє підвищення мутності розчину. Ступінь помутніння вимірювали спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм, що є пропорційним концентрації альбуміну в досліджуваному зразку. Як досліджуваний матеріал використовували сечу, попередньо центрифуговану для видалення осаду. Для побудови калібрувальної кривої застосовували набір калібраторів та контрольні матеріали Cormay, відповідно до інструкції виробника.

Результати вимірювань виражали у мг/л. Контроль якості здійснювали із використанням внутрішньолабораторних контрольних сироваток трьох рівнів (низький, середній, високий). Аналіз виконували відповідно до стандартних процедур, рекомендованих виробником набору, із дотриманням вимог *in vitro* діагностики.

### **2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження**

Вибір статистичних методів проводився з урахуванням характеру розподілу досліджуваних показників. Нормальність розподілу оцінювали з використанням критерію Shapiro-Wilk. Додатково як критерії згоди аналізували показники асиметрії та ексцесу розподілу. У випадках коли нульова гіпотеза про відповідність розподілу нормальному закону не відкидалася, застосовували параметричні методи статистичного аналізу; для виявлення відхилень від нормального розподілу використовували непараметричні методи.



Порівняння частот і якісних ознак між групами проводили з використанням **критерію Пірсона** на основі аналізу таблиць спряженості. Ступінь взаємозв'язку між кількісними показниками оцінювали з використанням **коефіцієнтів кореляції Pearson (r) або Spearman (R)** залежно від характеру розподілу даних.

Для вивчення характеру залежності між кількісними змінними застосовували **регресійний аналіз** з використанням лінійних, логарифмічних, експоненційних та поліноміальних моделей (другого та третього ступеня). Адекватність моделей оцінювали за нормальністю розподілу залишків, а також за критерієм Дарбіна-Уотсона. Остаточний вибір моделі регресії здійснювали на основі узагальненого критерію якості, який включав показники точності апроксимації та адекватності моделі. При інтерпретації результатів враховували величину множинного коефіцієнта кореляції та коефіцієнта детермінації ( $R^2$ ).

Для визначення впливу сукупності незалежних факторів на залежну змінну застосовували **покроковий множинний регресійний аналіз**. Відбір змінних проводили методом послідовного виключення.

Для виявлення структурних взаємозв'язків між досліджуваними показниками та його об'єднання в однорідні групи використовували метод **кластерного аналізу**.

Результати представлені у вигляді середнього значення та стандартної помилки середнього ( $M \pm m$ ) та 95% довірчий інтервал (95%CI при нормальному розподілі даних або у вигляді медіани та міжквартильного діапазону (25–75 перцентилів) при розподілі, що відрізняється від нормального.

Статистична обробка даних виконувалася з використанням пакетів прикладних програм "STATISTICA® for Windows 12.0" (StatSoft Inc.), "SPSS 26.0" та "Microsoft Excel 2016". На виконання окремих статистичних процедур застосовувалися спеціально розроблені макроси. У всіх випадках відмінності вважалися статистично достовірними при рівні значущості  $p$  менше 0,05.



### РОЗДІЛ 3

## СТАН АДАПТАЦІЙНОГО ФІЛЬТРАЦІЙНОГО ПОТЕНЦІАЛУ НЕФРОНІВ У ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Хоча проблема ренальних ускладнень при ГХ досліджується досить давно, механізми розвитку нефропатії та фактори, що зумовлюють її прогресування, особливо в умовах коморбідності, досі не мають вичерпного пояснення. Потребує додаткового уточнення і діагностична цінність новітніх маркерів у клінічній практиці. Динамічність поглядів на патогенез ниркової дисфункції при ГХ призводить до постійної корекції підходів до терапії та перегляду параметрів, за якими оцінюється ефективність нефропротекції.

Недостатня вивченість діагностичного потенціалу сучасних клінічних маркерів, а також еволюція наукових концепцій патогенезу ниркових розладів стають підґрунтям для безперервного пошуку нових терапевтичних алгоритмів та інструментів контролю якості ренопротективної терапії. Водночас за умов коморбідного перебігу АГ та ХОЗЛ проблема оцінки функціонального стану нирок набуває особливої актуальності. Це зумовлено тим, що хронічна альвеолярна гіпоксія, системне запалення, оксидативний стрес і ремоделювання легеневого судинного русла при ХОЗЛ сприяють формуванню легеневої гіпертензії, підвищенню АТ у малому колі кровообігу та розвитку правошлуночкової дисфункції. Наслідком цих змін є системний венозний застій і підвищення венозного тиску, що негативно впливає на ниркову перфузію, порушує інтратренальну гемодинаміку та знижує ефективність механізмів ауторегуляції ниркового кровотоку. Особливу роль у прогресуванні ниркової дисфункції відіграють загострення ХОЗЛ, які супроводжуються посиленням гіпоксемії, активацією нейрогуморальних систем, коливаннями системного АТ та зростанням потреби в потенційно нефротоксичній медикаментозній терапії. Сукупність зазначених патофізіологічних механізмів сприяє більш ранньому ураженню нирок як органу-мішені, прискореному зниженню фільтраційної та депураційної функцій



нирок і залученню кардіоренального, кардіопульмонального та кардіоваскулярного континуумів, що істотно підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

У зв'язку з цим у даному розділі розглянуто особливості змін функціонального стану нирок з урахуванням клінічних характеристик захворювання у пацієнтів із поєднаним перебігом АГ та ХОЗЛ. Тому, в цьому розділі розглядаються особливості зміни функціонального статусу нирок залежно від клінічних особливостей захворювання при різних патологіях та їх коморбідності.

Зміни показників, що характеризують ниркові адаптаційні можливості та фільтраційний резерв у досліджуваних групах пацієнтів, наведено у табл. (див. додаток Г, табл. Г.1).

Порівняльний аналіз показників, що характеризують ниркові адаптаційні можливості та фільтраційний резерв, виявив виражені відсоткові відмінності між досліджуваними групами пацієнтів. Так, %-динаміка змін ключових компонентів ФНР в обстежених когортах хворих продемонстрована у табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Відсоткові відмінності ключових показників ренального резерву фільтрації в обстежених когортах хворих

Показники	Порівнювальні вибірки, % відмінностей					
	ГХ vs здорові	ХОЗЛ vs здорові	ГХ+ХОЗЛ vs здорові	ГХ vs ХОЗЛ	ГХ+ХОЗЛ vs ГХ	ГХ+ХОЗЛ vs ХОЗЛ
Базальний кліренс креатиніну	-31,68%*	-40,11%*	-35,73%*	14,08%	-5,93%	7,32%
Стимульований кліренс креатиніну	-38,06%*	-43,64%*	-44,37%*	9,89%	-10,18%	-1,30%
Нирковий резерв	-61,86%*	-44,97%*	-82,02%*	-30,69%*	-52,86%*	-67,33%*
Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні з відповідною групою в парах порівняння						

Аналіз показників ниркової фільтрації та функціонального резерву засвідчив наявність статистично значущих відмінностей як між клінічними групами та практично



здоровими особами, так і при міжгруповому порівнянні хворих між собою. Так, у хворих на ГХ базальний кліренс креатиніну був достовірно нижчим порівняно зі здоровими особами на 31,68% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ХОЗЛ зниження показника становило 40,11% відносно контролю ( $p < 0,05$ ), тоді як у групі з поєднаною патологією (ГХ+ХОЗЛ) — 35,73% ( $p < 0,05$ ). При міжгруповому порівнянні було з'ясовано, що у хворих на ГХ базальний кліренс креатиніну був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ, на 14,08% ( $p < 0,05$ ). Водночас у групі ГХ+ХОЗЛ даний показник був нижчим порівняно з групою ГХ на 5,93% ( $p < 0,05$ ) та перевищував аналогічний показник у хворих з ХОЗЛ на 7,32% ( $p < 0,05$ ).

Після проведення функціональної проби стимульований кліренс креатиніну у хворих на ГХ був достовірно меншим за контрольні значення на 38,06% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ХОЗЛ та у хворих з поєднаною патологією відзначалося ще більш виражене зниження показника — відповідно на 43,64% та 44,37% відносно здорових осіб ( $p < 0,05$ ). При попарному порівнянні встановлено, що у хворих на ГХ стимульований кліренс креатиніну був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ, на 9,89% ( $p < 0,05$ ). У групі ГХ+ХОЗЛ даний показник був нижчим порівняно з групою ГХ на 10,18% ( $p < 0,05$ ), тоді як статистично значущих відмінностей між групами ГХ+ХОЗЛ та ХОЗЛ не виявлено (зниження на 1,30%,  $p > 0,05$ ).

Найбільш виражені відмінності встановлено при оцінці функціонального ниркового резерву. У хворих на ГХ він був достовірно меншим за контрольні значення на 61,86% ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів з ХОЗЛ — на 44,97% ( $p < 0,05$ ), тоді як у групі з поєднаною патологією зниження досягало 82,02% відносно здорових осіб ( $p < 0,05$ ). При міжгруповому порівнянні функціональний нирковий резерв у хворих на ГХ був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ, на 30,69% ( $p < 0,05$ ). Найменші значення ФНР відмічалися у групі ГХ+ХОЗЛ, де показник був достовірно нижчим порівняно з групою ГХ на 52,86% та з групою ХОЗЛ — на 67,33% ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, отримані результати свідчать, що як ізольований перебіг ГХ та ХОЗЛ, так і їх поєднання супроводжуються зниженням ниркової фільтраційної здатності та функціонального резерву. Водночас поєднання ГХ з ХОЗЛ асоціюється з найбільш глибоким виснаженням адаптаційних можливостей нирок, що



підтверджується достовірними міжгруповими відмінностями та може відображати кумулятивний негативний вплив системної АГ та хронічної гіпоксії.

ФНР у хворих з ХОЗЛ+ГХ виявився достовірно нижчим в 5,56 рази ( $p < 0,01$ ) порівняно з практично здоровими особами, при цьому базальна ШКФ у цих групах відрізнялася всього в 1,5 рази. При монопатології ГХ рівень ФНР був у 2,62 рази ( $p < 0,05$ ) нижче, ніж у групі контролю. При коморбідності ГХ з ХОЗЛ майже у 2/3 хворих присутні ознаки ренальної дисфункції у вигляді порушення резервної здатності нирок пропорційно збільшувати ШКФ, що свідчить про прогресування процесів гіперфільтрації у нефронах.

За даними оцінки критерія згоди Pearson та контингентних таблиць, у хворих на ГХ у коморбідності з ХОЗЛ у нижньому терцилі показника ФНР достовірно частіше реєструвалися несприятливі порушення респіраторної функції легень (зниження індексу Тіффно ( $\chi^2 = 10,03$ ,  $p = 0,002$ )), а також кейси поєднання МАУ із елевацією васкулярної резистивності судин русла міждольових гілок (PI МГНА  $> 1,05$  умов.од.,  $\chi^2 = 14,44$ ,  $p < 0,001$ ) у порівнянні із верхнім терцилем, що вказує на спряженість певних патологічних процесів порушення ауторегуляторних механізмів ШКФ та вентиляційно-респіраторних порушень при ГХ на тлі ХОЗЛ.

У пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ у поєднанні із ХОЗЛ прогресування ознак інтрагломерулярної гіпертензії та гіперфільтрації асоціюється із більш вираженими клінічними симптомами та ступенем «навантаження АТ» за результатами ДМАТ, про що свідчить наявність статистично достовірних кореляційних взаємозв'язків між значеннями ФНР, з одного боку, та показниками САТ тесту і ШГСАТд ( $r = +0,53$  та  $-0,61$  при  $p < 0,05$  для усіх випадків), з іншого, підтверджуючи важливий взаємозв'язок порушення процесів внутрішньоренальної гемодинаміки з деякими прогностичними факторами при ГХ у поєднанні із ХОЗЛ.

Далі проаналізуємо зміни параметрів, які характеризують ниркові адаптаційні можливості та фільтраційний резерв у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від біологічного віку хворих, що наведені у таблиці (див. додаток Г, табл. Г.2).

При порівнянні вікових підгруп встановлено, що у пацієнтів з ГХ віком понад 50 років відзначалося достовірне зниження базального кліренсу креатиніну на 15,82%



( $p < 0,05$ ) та стимульованого кліренсу креатиніну на 17,49% ( $p < 0,05$ ) відносно хворих молодше 50 років. Також у старшій віковій підгрупі зафіксовано достовірне зменшення функціонального ниркового резерву на 32,52% ( $p < 0,05$ ), що свідчить про вікове виснаження адаптаційних можливостей нирок при ГХ.

У хворих з ХОЗЛ старше 50 років порівняно з молодшими пацієнтами фіксувалося достовірне зниження хвилинного діурезу до проби на 18,70% ( $p < 0,05$ ), базального кліренсу креатиніну — на 18,10% ( $p < 0,05$ ), а також об'єму сечі після проби на 22,03% ( $p < 0,05$ ) та хвилинного діурезу після проби на 21,60% ( $p < 0,05$ ). Крім того, у пацієнтів віком понад 50 років спостерігалось достовірне зниження стимульованого кліренсу креатиніну на 23,08% ( $p < 0,05$ ) та функціонального ниркового резерву на 52,08% ( $p < 0,05$ ), що вказує на суттєве обмеження резервних можливостей нирок при ХОЗЛ із віком.

У коморбідній групі достовірні вікові відмінності були менш виразними, проте у пацієнтів старше 50 років зафіксовано статистично значуще зниження функціонального ниркового резерву на 52,59% ( $p < 0,05$ ) порівняно з молодшими хворими. Також у старшій віковій підгрупі відзначалося достовірне підвищення креатиніну сечі початково на 19,31% ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про напруження процесів гломерулярної фільтрації.

Таким чином, вік понад 50 років асоціюється з достовірним погіршенням фільтраційної функції та зниженням функціонального ниркового резерву, найбільш вираженим у пацієнтів з ХОЗЛ та при коморбідному перебігу ГХ з ХОЗЛ, що відображає прогресуюче виснаження ниркових адаптаційних механізмів.

Проаналізуємо далі відмінності показників, що характеризують ниркові адаптаційні можливості та нирковий резерв фільтрації в обстежених вибірках хворих в залежності від статі, які наведені у табл. Г.3 (додаток Г).

При ХОЗЛ у жінок, порівняно з чоловіками, виявлено достовірно нижчий рівень креатиніну сироватки крові до проби — на 20,43% ( $p < 0,05$ ). Водночас у жіночій підгрупі реєструвалося статистично значуще підвищення базального кліренсу креатиніну на 39,74% ( $p < 0,05$ ).



Після функціональної проби у жінок з ХОЗЛ зафіксовано достовірне зростання концентрації креатиніну сечі на 37,23% ( $p < 0,05$ ) та стимульованого кліренсу креатиніну на 46,12% ( $p < 0,05$ ) порівняно з чоловіками. Крім того, функціональний нирковий резерв у жінок був достовірно вищим на 54,20% ( $p < 0,05$ ), що свідчить про більш збережені резервні можливості нирок у жіночій підгрупі хворих з ХОЗЛ.

У коморбідній групі у жінок встановлено достовірне підвищення концентрації креатиніну сечі до проби на 20,44% ( $p < 0,05$ ). Також у жіночій підгрупі спостерігалось статистично значуще зростання базального кліренсу креатиніну на 19,74% ( $p < 0,05$ ). Після функціональної проби у жінок з поєднаною патологією відзначалося достовірне підвищення креатиніну сечі на 22,32% ( $p < 0,05$ ) та стимульованого кліренсу креатиніну на 23,23% ( $p < 0,05$ ). Крім того, функціональний нирковий резерв у жінок був достовірно вищим порівняно з чоловіками на 54,02% ( $p < 0,05$ ).

У групі пацієнтів із ГХ достовірних статевих відмінностей за жодним із досліджуваних показників ниркових адаптаційних можливостей та фільтраційного резерву не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, статеві відмінності ниркової фільтраційної функції та функціонального резерву найбільш чітко проявляються у пацієнтів з ХОЗЛ та при коморбідному перебігу ГХ і ХОЗЛ, де у жінок відзначаються більш збережені фільтраційні та резервні можливості нирок, що може відображати гендерні особливості адаптації нирок до хронічної гіпоксії та гемодинамічних порушень. Ці виявлені гендерні відмінності функціонального стану нирок у пацієнтів із ХОЗЛ можуть бути зумовлені низкою патофізіологічних чинників, серед яких провідну роль відіграє тютюнопаління. У більшості чоловіків, хворих на ХОЗЛ, паління є основним етіологічним фактором захворювання та характеризується значно більшою тривалістю і кумулятивною дозою тютюнового диму порівняно з жінками. Хронічний вплив компонентів тютюнового диму сприяє розвитку системного запалення, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу та активації нейрогуморальних механізмів, що негативно впливають як на легеневу,



так і на ниркову гемодинаміку. Нікотин та інші токсичні сполуки тютюнового диму зумовлюють звуження ниркових судин, порушення інтраренальної мікроциркуляції, підвищення внутрішньоклубочкового тиску та прогресуюче зниження фільтраційної і депураційної функцій нирок. Крім того, у чоловіків із ХОЗЛ тютюнопаління асоціюється з більш вираженою легеневою гіпертензією, розвитком правошлуночкової дисфункції та венозного застою, що додатково погіршує ниркову перфузію. Сукупність зазначених механізмів пояснює більш несприятливий функціональний стан нирок у чоловіків із ХОЗЛ порівняно з жінками та підтверджує роль тютюнопаління як ключового чинника прогресування ниркової дисфункції в цій когорті пацієнтів.

Оцінка змін параметрів, які характеризують ниркові адаптаційні можливості та фільтраційний резерв у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня тяжкості бронхообструкції при ХОЗЛ продемонстрована у табл. Г.4 (додаток Г).

У хворих із більш тяжким перебігом ХОЗЛ (GOLD 3) рівень креатиніну сироватки крові до проби був достовірно вищим і становив  $103,75 \pm 5,97$  мкмоль/л, порівняно з пацієнтами GOLD 2 —  $81,11 \pm 3,18$  мкмоль/л, що відповідало зростанню на 27,91% ( $p < 0,05$ ). Погіршення фільтраційної функції у хворих GOLD 3 підтверджувалося достовірним зниженням базального кліренсу креатиніну, який зменшувався з  $93,47 \pm 5,58$  мл/хв при GOLD 2 до  $73,36 \pm 8,27$  мл/хв при GOLD 3, тобто на 21,51% ( $p < 0,05$ ). Після проведення функціональної проби у пацієнтів GOLD 3 відзначалося достовірне підвищення креатиніну сироватки крові до  $101,75 \pm 5,91$  мкмоль/л порівняно з  $76,28 \pm 3,28$  мкмоль/л у хворих GOLD 2, що відповідало зростанню на 33,39% ( $p < 0,05$ ). Найбільш виражені відмінності встановлено при оцінці стимульованого кліренсу креатиніну, який у хворих GOLD 3 був достовірно нижчим —  $76,10 \pm 8,77$  мл/хв проти  $109,80 \pm 7,60$  мл/хв у пацієнтів GOLD 2, що відповідало зниженню на 30,69% ( $p < 0,05$ ). Критичне зниження резервних можливостей нирок у хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ підтверджувалося достовірним зменшенням функціонального ниркового резерву з  $16,22 \pm 2,23\%$  при GOLD 2 до  $3,44 \pm 1,60\%$  при GOLD 3, тобто на 78,79% ( $p < 0,05$ ).



У коморбідній групі достовірні відмінності між підгрупами з різним ступенем бронхообструкції при ХОЗЛ були менш численними. Встановлено, що у пацієнтів з GOLD 3 функціональний нирковий резерв був достовірно нижчим і становив  $2,50 \pm 0,24\%$ , тоді як у хворих з GOLD 2 —  $4,96 \pm 1,63\%$ , що відповідало зниженню на  $49,60\%$  ( $p < 0,05$ ). Інші досліджувані показники ниркової фільтрації та діурезу у цій групі не демонстрували статистично значущих відмінностей залежно від ступеня бронхообструкції при ХОЗЛ ( $p > 0,05$ ). Таким чином, зростання тяжкості ХОЗЛ асоціюється з достовірним підвищенням рівня креатиніну крові, зниженням базального та стимульованого кліренсу креатиніну і різким виснаженням функціонального ниркового резерву. При коморбідному перебігу ГХ і ХОЗЛ найбільш чутливим маркером прогресування ниркової дисфункції залишається функціональний нирковий резерв, який достовірно зменшується зі зростанням тяжкості бронхолегеневої патології.

Динаміка параметрів, які характеризують ниркові адаптаційні можливості та фільтраційний резерв у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня АГ при ГХ та при коморбідній патології показана у табл. Г.5 (додаток Г).

У хворих із АГ 3 ступеня порівняно з пацієнтами з АГ 2 ступеня відзначалося достовірне зниження об'єму сечі до проби зі  $137,96 \pm 8,18$  мл до  $121,25 \pm 4,64$  мл, що відповідало зменшенню на  $12,11\%$  ( $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція встановлена щодо хвилинного діурезу до проби, який у пацієнтів з АГ 3 ступеня знижувався з  $1,15 \pm 0,07$  мл/хв до  $1,01 \pm 0,04$  мл/хв, тобто на  $12,17\%$  ( $p < 0,05$ ). При оцінці резервних можливостей нирок встановлено, що функціональний нирковий резерв у хворих з АГ 3 ступеня був достовірно нижчим і становив  $5,69 \pm 0,52\%$ , тоді як у пацієнтів з АГ 2 ступеня —  $8,01 \pm 1,49\%$ , що відповідало зниженню на  $28,96\%$  ( $p < 0,05$ ).

У коморбідній групі зростання ступеня АГ до 3 ступеня супроводжувалося різким виснаженням резервних можливостей нирок. Так, функціональний нирковий резерв у пацієнтів з АГ 3 ступеня був достовірно нижчим і становив  $1,43 \pm 1,40\%$ , порівняно з  $6,52 \pm 1,07\%$  у хворих з АГ 2 ступеня, що відповідало зменшенню на  $78,07\%$  ( $p < 0,05$ ). Інші досліджувані показники ниркової фільтрації



та діурезу у цій групі не демонстрували статистично значущих відмінностей залежно від ступеня АГ ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, прогресування АГ до 3 ступеня асоціюється з достовірним зниженням діуретичних показників до проби та істотним виснаженням функціонального ниркового резерву. Найбільш виражені зміни резервних можливостей нирок спостерігаються у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ, що підкреслює негативний кумулятивний вплив тяжкої АГ на кардіоренальні взаємозв'язки.

Дослідження параметрів, які характеризують ниркові адаптаційні можливості та фільтраційний резерв у відповідних досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ГХ наведено у табл. Г.6 (додаток Г).

У хворих із тривалістю ГХ понад 5 років встановлено достовірне зниження функціонального ниркового резерву, який становив  $7,19 \pm 0,99\%$ , тоді як у пацієнтів із тривалістю захворювання до 5 років —  $10,25 \pm 1,06\%$ , що відповідало зменшенню на  $29,85\%$  ( $p < 0,05$ ). Інші досліджувані показники ниркової фільтрації та діурезу у цій групі не демонстрували статистично значущих відмінностей залежно від тривалості ГХ ( $p > 0,05$ ).

У коморбідній групі зі збільшенням тривалості ГХ понад 5 років відзначався комплекс достовірних змін, що свідчать про прогресування ниркової дисфункції. Так, креатинін сироватки крові до проби у пацієнтів із тривалістю ГХ понад 5 років був достовірно вищим і становив  $96,39 \pm 2,53$  мкмоль/л, порівняно з  $79,01 \pm 3,17$  мкмоль/л у хворих із тривалістю ГХ до 5 років, що відповідало зростанню на  $22,01\%$  ( $p < 0,05$ ). Паралельно відзначалося достовірне зниження хвилинного діурезу до проби з  $1,18 \pm 0,09$  мл/хв до  $1,03 \pm 0,05$  мл/хв, тобто на  $12,71\%$  ( $p < 0,05$ ). Зниження фільтраційної здатності нирок підтверджувалося достовірним зменшенням базального кліренсу креатиніну, який у пацієнтів із тривалістю ГХ понад 5 років становив  $89,57 \pm 4,35$  мл/хв, тоді як у хворих із меншою тривалістю захворювання —  $110,73 \pm 7,24$  мл/хв, що відповідало зниженню на  $19,11\%$  ( $p < 0,05$ ). Після функціональної проби у пацієнтів із тривалістю ГХ понад 5 років відзначено достовірне підвищення креатиніну сироватки крові до  $89,72 \pm 2,38$  мкмоль/л



порівняно з  $71,17 \pm 3,28$  мкмоль/л у пацієнтів із тривалістю ГХ до 5 років, що відповідало зростанню на 26,06% ( $p < 0,05$ ). Одночасно зафіксовано достовірне зменшення об'єму сечі після проби з  $124,50 \pm 9,24$  мл до  $107,81 \pm 5,28$  мл ( $-13,41\%$ ,  $p < 0,05$ ) та хвилинного діурезу після проби з  $1,04 \pm 0,08$  мл/хв до  $0,89 \pm 0,04$  мл/хв, тобто на 13,46% ( $p < 0,05$ ). Суттєве обмеження резервних можливостей нирок підтверджувалося достовірним зниженням стимульованого кліренсу креатиніну зі  $119,27 \pm 11,09$  мл/хв до  $92,62 \pm 4,54$  мл/хв, що відповідало зменшенню на 22,34% ( $p < 0,05$ ), а також функціонального ниркового резерву з  $6,79 \pm 1,68\%$  до  $3,44 \pm 1,04\%$ , тобто на 49,34% ( $p < 0,05$ ).

Важливо зазначити, що у пацієнтів з ізольованою ГХ при тривалості захворювання понад 5 років функціональний нирковий резерв достовірно знижувався на 29,85% ( $p < 0,05$ ). Натомість у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ аналогічне збільшення тривалості ГХ супроводжувалося значно більш вираженим виснаженням резервних можливостей нирок: функціональний нирковий резерв зменшувався на 49,34% ( $p < 0,05$ ). Таким чином, при однаковій тривалості ГХ наявність коморбідної бронхолегеневої патології асоціюється з більш ніж півторазовим поглибленням зниження функціонального ниркового резерву. Отже, збільшення тривалості ГХ понад 5 років асоціюється з достовірним виснаженням функціонального ниркового резерву навіть при ізольованій ГХ. При коморбідному перебігу ГХ з ХОЗЛ подовження тривалості захворювання супроводжується комплексним погіршенням фільтраційної функції нирок, зниженням діуретичної відповіді та різким обмеженням резервних можливостей нирок, що відображає прогресуючий характер кардіоренальних порушень.

Характеристика параметрів ниркових адаптаційних можливостей фільтрації у відповідних досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ХОЗЛ продемонстрована у табл. Г.7 (додаток Г).

У пацієнтів із тривалістю ХОЗЛ понад 5 років рівень креатиніну сироватки крові до проби був достовірно вищим і становив  $98,93 \pm 5,53$  мкмоль/л, порівняно з  $81,40 \pm 3,61$  мкмоль/л у хворих із тривалістю захворювання до 5 років, що відповідало зростанню на 21,54% ( $p < 0,05$ ). Паралельно у пацієнтів зі стажем ХОЗЛ



понад 5 років фіксувалося достовірне зниження базального кліренсу креатиніну з  $94,45 \pm 6,65$  мл/хв до  $76,40 \pm 6,79$  мл/хв, тобто на 19,11% ( $p < 0,05$ ). Після функціональної проби у хворих із тривалістю ХОЗЛ понад 5 років зафіксовано достовірне підвищення креатиніну сироватки крові до  $95,80 \pm 5,59$  мкмоль/л, тоді як у пацієнтів зі стажем захворювання до 5 років він становив  $77,13 \pm 4,02$  мкмоль/л, що відповідало зростанню на 24,21% ( $p < 0,05$ ). Одночасно в цій підгрупі спостерігалось достовірне зниження стимульованого кліренсу креатиніну зі  $109,48 \pm 9,16$  мл/хв до  $83,16 \pm 7,92$  мл/хв, тобто на 24,04% ( $p < 0,05$ ).

Найбільш виражені зміни встановлено щодо функціонального ниркового резерву, який у пацієнтів із тривалістю ХОЗЛ понад 5 років був достовірно нижчим і становив  $7,77 \pm 2,65\%$ , порівняно з  $14,44 \pm 2,42\%$  у хворих із тривалістю захворювання до 5 років, що відповідало зменшенню на 46,19% ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ при тривалості ХОЗЛ понад 5 років відзначалося достовірне підвищення креатиніну сечі до проби до  $9330,49 \pm 610,56$  мкмоль/л, тоді як у хворих із тривалістю ХОЗЛ до 5 років він становив  $7736,61 \pm 556,42$  мкмоль/л, що відповідало зростанню на 20,60% ( $p < 0,05$ ). Найбільш клінічно значущі відмінності у коморбідній групі стосувалися резервних можливостей нирок. Так, функціональний нирковий резерв у пацієнтів із тривалістю ХОЗЛ понад 5 років був достовірно нижчим і становив  $2,74 \pm 1,27\%$ , порівняно з  $5,43 \pm 0,58\%$  у пацієнтів із меншою тривалістю захворювання, що відповідало зменшенню на 49,54% ( $p < 0,05$ ). При цьому абсолютні значення функціонального ниркового резерву у коморбідній групі були достовірно нижчими вже на початкових етапах захворювання, що свідчить про адитивний негативний вплив поєднання АГ та ХОЗЛ на ниркові адаптаційні механізми.

Отримані дані свідчать про те, що, збільшення тривалості ХОЗЛ понад 5 років супроводжується достовірним погіршенням фільтраційної функції нирок, що проявляється підвищенням рівня креатиніну крові, зниженням базального та стимульованого кліренсу креатиніну і різким виснаженням функціонального ниркового резерву. При коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ зниження функціонального ниркового резерву є ще більш глибоким, що підтверджує



адитивний негативний вплив поєднаної серцево-легеневої патології на ниркові адаптаційні механізми та свідчить про наявність інтрагломерулярної гіпертензії та гіперфільтрації.

Результати дослідження дають підстави стверджувати, що функціональний нирковий резерв знижується зі збільшенням тривалості як ГХ, так і ХОЗЛ, однак наявність коморбідності зумовлює значно більш виражене та прискорене виснаження резервних можливостей нирок. Це підтверджує ключову роль коморбідного перебігу у формуванні прогресивної кардіоренальної дисфункції.

Крім того, виявлені зміни свідчать, що у хворих на ГХ зниження базального кліренсу креатиніну порівняно з практично здоровими особами може бути зумовлене підвищеним периферичним судинним опором, ремоделюванням ниркових артеріол та порушенням ауторегуляції ниркового кровотоку. Ці зміни відображають початкові прояви гіпертензивної нефропатії, що формується на тлі хронічного перевантаження мікроциркуляторного русла.

У пацієнтів із ХОЗЛ більш виражене зниження функціонального ниркового резерву поєднувалося зі зменшенням хвилинного діурезу та зниженням стимульованого кліренсу креатиніну. Такі зміни, ймовірно, зумовлені системною гіпоксією, активацією симпатoadреналової системи та РААС, що призводить до спазму ниркових мікросудин, зниження перфузії клубочків і обмеження адаптаційних можливостей нефронів. Додатковим чинником є ендотеліальна дисфункція, яка поглиблює порушення мікроциркуляції як у легенях, так і в нирках.

Найбільш виражені зміни показників ниркової функції спостерігалися у хворих із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, у яких відзначалося значне підвищення як базального, так і стимульованого кліренсу креатиніну, а також мінімальні значення функціонального ниркового резерву. Така реакція може розцінюватися як прояв напруження компенсаторно-адаптаційних механізмів ниркової гемодинаміки у відповідь на хронічне поєднання системної АГ та гіпоксичного ушкодження. Водночас надмірна активація фільтраційного апарату нирок у цій групі пацієнтів може мати патологічний характер, сприяючи



прогресуванню гломерулярної гіперфільтрації та подальшому структурному ушкодженню нефронів.

Враховуючи наведене можна зазначити, що виявлені зміни ниркових резервних можливостей відображають єдиний патофізіологічний континуум, у межах якого АГ та ХОЗЛ через механізми мікроциркуляторної дисфункції, ендотеліального ушкодження та нейрогуморальної активації призводять до порушення ниркової гемодинаміки. Це підтверджує доцільність комплексної оцінки стану мікроциркуляції та функціонального ниркового резерву у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ з метою раннього виявлення субклінічного ураження нирок та оптимізації лікувальної тактики.

Візуалізація отриманих даних дозволяє констатувати явище взаємообтяження (синтропії) ГХ та ХОЗЛ. Якщо при ізольованому перебігу захворювань нирковий резерв зберігається на рівні 7,7–11,1%, то їх поєднання призводить до критичного виснаження фільтраційного ресурсу до 3,63%. Це свідчить про те, що хронічна гіпоксія, зумовлена ХОЗЛ, у поєднанні з вазоконстрикцією, притаманною ГХ, викликає незворотне зниження здатності нефронів до гіперфільтрації.

## **Резюме**

Отримані результати свідчать, що як ізольований перебіг ГХ та ХОЗЛ, так і їх поєднання супроводжуються негативними змінами ниркової фільтраційної здатності та функціонального резерву.

Поєднання ГХ та ХОЗЛ асоціюється з найбільш глибоким виснаженням адаптаційних можливостей нирок, що підтверджується достовірними міжгруповими відмінностями та може відображати кумулятивний негативний вплив системної АГ та хронічної гіпоксії.

Візуалізація отриманих даних дозволяє констатувати явище взаємообтяження (синтропії) ГХ та ХОЗЛ: якщо при ізольованому перебігу захворювань ФНР зберігається на рівні 7,7–11,1%, то їх поєднання призводить до



критичного виснаження фільтраційного ресурсу до 3,63%. Це свідчить про те, що хронічна гіпоксія, зумовлена ХОЗЛ, у поєднанні з вазоконстрикцією, притаманною ГХ, викликає незворотне зниження здатності нефронів до гіперфільтрації.

ФНР у хворих із ГХ у коморбідності з ХОЗЛ виявився достовірно нижчим в 5,56 разів ( $p < 0,01$ ) порівняно з практично здоровими особами, при цьому базальна ШКФ у цих групах відрізнялася всього в 1,5 рази. При монопатології ГХ рівень ФНР був у 2,62 рази ( $p < 0,05$ ) нижче, ніж у групі контролю.

При коморбідності ГХ з ХОЗЛ майже у 2/3 хворих присутні ознаки ренальної дисфункції у вигляді порушення резервної здатності нирок пропорційно збільшувати ШКФ, що свідчить про прогресування процесів гіперфільтрації у нефронах.

За даними оцінки критерію згоди Pearson та контингентних таблиць, у хворих на ГХ у коморбідності з ХОЗЛ у нижньому терцилі показника ФНР достовірно частіше реєструвалися несприятливі порушення респіраторної функції легень (зниження індексу Тіффно ( $\chi^2 = 10,03$ ,  $p = 0,002$ )), а також кейси поєднання МАУ із елевацією васкулярної резистивності судин русла міждольових гілок (PI МГНА  $> 1,05$  умов.од.,  $\chi^2 = 14,44$ ,  $p < 0,001$ ) у порівнянні із верхнім терцилем, що вказує на спряженість певних патологічних процесів порушення ауторегуляторних механізмів ШКФ та вентиляційно-респіраторних порушень при ГХ на тлі ХОЗЛ.

Стратифікація параметрів адаптаційного резерву фільтрації за клінічними особливостями хворих показала, що значення ФНР в найбільшій мірі негативно детермінували такі показники, як вік хворих, тривалість АГ та тяжкість ХОЗЛ.

Вік понад 50 років асоціюється з достовірним погіршенням фільтраційної функції та зниженням функціонального ниркового резерву, найбільш вираженим у пацієнтів з ХОЗЛ та при коморбідному перебігу ГХ із ХОЗЛ, що відображає прогресуюче виснаження ниркових адаптаційних механізмів.

Гендерні відмінності ниркової фільтраційної функції та функціонального резерву найбільш чітко проявляються у пацієнтів з ХОЗЛ та при коморбідному перебігу ГХ і ХОЗЛ, де у жінок відзначаються більш збережені фільтраційні та резервні можливості нирок, що може відображати статеві особливості адаптації



нирок до хронічної гіпоксії та гемодинамічних порушень та може бути зумовлено низкою патофізіологічних чинників, серед яких провідну роль відіграє тютюнопаління.

Зростання ступеня бронхообструкції при ХОЗЛ асоціюється з достовірним підвищенням рівня креатиніну крові, зниженням базального та стимульованого кліренсу креатиніну і різким виснаженням ФНР. При коморбідному перебігу ГХ і ХОЗЛ найбільш чутливим маркером прогресування ниркової дисфункції залишається ФНР, який достовірно зменшується зі зростанням тяжкості бронхолегеневої патології.

Прогресування АГ також асоціюється з достовірним зниженням діуретичних показників до проби та істотним виснаженням ФНР. Найбільш виражені зміни резервних можливостей нирок також спостерігаються у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ, що підкреслює негативний кумулятивний вплив тяжкої АГ на кардіоренальні взаємозв'язки.

Збільшення тривалості АГ понад 5 років асоціюється з достовірним виснаженням ФНР навіть при ізольованій ГХ. При коморбідному перебігу ГХ із ХОЗЛ подовження тривалості ГХ супроводжується комплексним погіршенням фільтраційної функції нирок, зниженням адаптаційних процесів та різким обмеженням резервних можливостей нирок, що відображає прогресуючий характер кардіоренальних порушень.

Збільшення тривалості ХОЗЛ понад 5 років також супроводжується достовірним погіршенням фільтраційної функції нирок, що проявляється підвищенням рівня креатиніну крові, зниженням базального та стимульованого кліренсу креатиніну і різким виснаженням ФНР. При коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ зниження ниркового резерву є ще більш глибоким, що підтверджує адитивний негативний вплив поєднаної серцево-легеневої патології на ниркові адаптаційні механізми та свідчить про наявність інтрагломерулярної гіпертензії та гіперфільтрації. Це підтверджує ключову роль коморбідного перебігу у формуванні прогресивної кардіоренальної дисфункції.



У пацієнтів із ХОЗЛ більш виражене зниження ФНР поєднувалося зі зменшенням хвилинного діурезу та зниженням стимульованого кліренсу креатиніну, які, ймовірно, зумовлені системною гіпоксією, активацією симпатoadреналової системи та РААС, що призводить до спазму ниркових мікросудин, зниження перфузії клубочків і обмеження адаптаційних можливостей нефронів. Додатковим чинником є ендотеліальна дисфункція, яка поглиблює порушення мікроциркуляції як у легенях, так і в нирках.

Найбільш виражені зміни показників резерву ниркової функції спостерігалися у хворих із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, у яких відзначалося значне підвищення як базального, так і стимульованого кліренсу креатиніну, а також мінімальні значення ФНР, що може розцінюватися як прояв напруження компенсаторно-адаптаційних механізмів ниркової гемодинаміки у відповідь на хронічне поєднання системної АГ та гіпоксичного ушкодження. Причому паралельна надмірна активація фільтраційного апарату нирок у цій групі пацієнтів може мати патологічний характер, сприяючи прогресуванню гломерулярної гіперфільтрації та подальшому структурному ушкодженню нефронів.

Виявлені зміни ниркових резервних можливостей відображають єдиний патофізіологічний континуум, у межах якого АГ та ХОЗЛ через механізми мікроциркуляторної дисфункції, ендотеліального ушкодження та нейрогуморальної активації призводять до порушення ниркової гемодинаміки. Зазначені факти показують доцільність комплексної оцінки стану ФНР у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ з метою раннього виявлення субклінічного ураження нирок та оптимізації лікувальної тактики.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях дисертанта [206-211].



## РОЗДІЛ 4

# ОСОБЛИВОСТІ ДОПЛЕРІВСЬКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РЕНАЛЬНОГО КРОВОТОКУ Й ВНУТРІШНЬОНИРКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Як ми вже наочно переконалися, згідно результатів попереднього розділу, умови функціонування нирок у здорових осіб і у хворих з ГХ та/або ХОЗЛ істотно відрізняються, проте процес формування ренальної дисфункції передбачає наявність ініціального стимулу (системна АГ, нейрогуморальний дисбаланс, гіпоксія і т.д.), наступних еволюційних змін ниркового кровотоку внаслідок морфофункціональних, структурно-геометричних характеристик васкулярної стінки, що безпосередньо призводить до порушень процесів ауторегуляції внутрішньоренальної гемодинаміки, порушення ниркового резерву та формування нефропатії в рамках ренального континууму. Тому в даному розділі розглядаються особливості ниркової гемодинаміки залежно від клінічних особливостей захворювання при різних патологіях та їх поліморбідності.

Зміни патерну ниркового кровотоку при первинному обстеженні залучених у дослідження осіб в різних групах наведено у табл. Д.1 (додаток Д).

На рівні загального стовбура ниркової артерії (ЗС НА) у хворих на ГХ показник ТАМХ був достовірно нижчим і становив  $40,24 \pm 0,57$  см/с порівняно зі здоровими особами —  $41,25 \pm 0,81$  см/с, що відповідало зниженню на 2,45% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ХОЗЛ зниження ТАМХ було більш вираженим — до  $38,21 \pm 0,75$  см/с ( $-7,37\%$ ,  $p < 0,05$ ), тоді як при коморбідному перебігу ГХ+ХОЗЛ показник зменшувався до  $35,36 \pm 0,33$  см/с, що відповідало зниженню на 14,28% відносно контролю ( $p < 0,05$ ). Співвідношення  $V_{ps}/V_d$  на рівні загального стовбура у хворих на ГХ достовірно зростало до  $3,06 \pm 0,03$  порівняно з  $2,60 \pm 0,08$  у здорових осіб ( $+17,69\%$ ,  $p < 0,05$ ). У групі з ХОЗЛ даний показник становив  $2,52 \pm 0,06$  ( $-3,08\%$ ,  $p < 0,05$ ), тоді як у пацієнтів з поєднаною патологією він досягав  $2,87 \pm 0,01$ , що перевищувало контрольні значення на 10,38% ( $p < 0,05$ ).



Аналіз міжгрупових відмінностей динамічних змін ниркової гемодинаміки виявив виражені відсоткові відмінності між досліджуваними групами хворих. Основні характеристики доплерівського спектру ренального кровотоку у обстежених осіб різних когорт наведені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Відносні міжгрупові відмінності патернів ниркового кровотоку в обстежених когортах пацієнтів

Показник	Порівнювальні вибірки, % відмінностей					
	ГХ vs здорові	ХОЗЛ vs здорові	ГХ+ХОЗЛ vs здорові	ГХ vs ХОЗЛ	ГХ+ХОЗЛ vs ГХ	ГХ+ХОЗЛ vs ХОЗЛ
TAMX ЗС НА, см/с	-2,45%	-7,37%	-14,28%	5,31%	-12,13%	-7,46%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	17,69%	-3,08%	10,38%	21,43%	-6,21%	13,89%
RI ЗС НА, умов.од.	9,84%	-1,64%	6,56%	11,67%	-2,99%	8,33%
PI ЗС НА, умов.од.	37,08%	2,25%	29,21%	34,07%	-5,74%	26,37%
TAMX СГ НА, см/с	-15,16%	-17,11%	-28,88%	2,35%	-16,18%	-14,21%
Vps / Vd СГ НА	47,31%	17,20%	37,10%	25,69%	-6,93%	16,97%
RI СГ НА, умов.од.	36,96%	13,04%	30,43%	21,15%	-4,76%	15,38%
PI СГ НА, умов.од.	96,43%	32,14%	80,36%	48,65%	-8,18%	36,49%
TAMX МГ НА, см/с	-16,62%	-16,62%	-33,82%	-	-20,63%	-20,63%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	55,10%	12,93%	74,83%	37,35%	12,72%	54,82%
RI МГ НА, умов.од.	80,65%	25,81%	96,77%	43,59%	8,93%	56,41%
PI МГ НА, умов.од.	157,14%	31,43%	194,29%	95,65%	14,44%	123,91%



Індекс резистентності (RI) ЗС НА у хворих на ГХ підвищувався до  $0,67 \pm 0,009$  (+9,84%,  $p < 0,05$ ), а при поєднанні ГХ і ХОЗЛ — до  $0,65 \pm 0,009$  (+6,56%,  $p < 0,05$ ) у порівнянні із контролем. Аналогічні зміни відзначалися для PI ЗС НА, який зростав до  $1,22 \pm 0,01$  (+37,08%) та  $1,15 \pm 0,009$  (+29,21%,  $p < 0,05$ ) відповідно.

На рівні СГ НА зниження швидкісних показників було більш вираженим. Значення ТАМХ у хворих на ГХ зменшувалося до  $29,61 \pm 0,66$  см/с (–15,16%,  $p < 0,05$ ), у пацієнтів з ХОЗЛ — до  $28,93 \pm 0,76$  см/с (–17,11%,  $p < 0,05$ ), тоді як при коморбідному перебігу ГХ+ХОЗЛ — до  $24,82 \pm 0,33$  см/с, що відповідало зниженню на 28,88% відносно контролю ( $p < 0,05$ ). Співвідношення  $V_{ps}/V_d$  СГ НА у хворих на ГХ зростало до  $2,74 \pm 0,04$  (+47,31%,  $p < 0,05$ ), при ХОЗЛ — до  $2,18 \pm 0,10$  (+17,20%,  $p < 0,05$ ), а при поєднаній патології — до  $2,55 \pm 0,04$ , що перевищувало контрольні значення на 37,10% ( $p < 0,05$ ). Індокси периферичного судинного опору RI та PI на рівні СГ НА були достовірно вищими в усіх клінічних групах, з максимальними значеннями при коморбідному перебігу. Найбільш виражені порушення ниркової гемодинаміки відзначалися на рівні міждольових гілок ниркових артерій (МГ НА), що проявлялося максимальним зниженням швидкісних параметрів та різким зростанням індексів резистентності й пульсації, особливо у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ. Так, показник ТАМХ МГ НА у хворих на ГХ був достовірно нижчим і становив  $21,72 \pm 0,61$  см/с порівняно зі здоровими особами —  $26,05 \pm 0,58$  см/с, що відповідало зниженню на 16,62% ( $p < 0,05$ ).

Аналогічне зниження спостерігалось у пацієнтів з ХОЗЛ —  $21,72 \pm 0,69$  см/с (–16,62%,  $p < 0,05$ ), тоді як при коморбідному перебігу ГХ+ХОЗЛ ТАМХ зменшувався до  $17,24 \pm 0,36$  см/с, що відповідало зниженню на 33,82% відносно контролю ( $p < 0,05$ ).

Співвідношення  $V_{ps}/V_d$  МГ НА у хворих на ГХ достовірно зростало до  $2,28 \pm 0,01$ , що перевищувало контрольні значення ( $1,47 \pm 0,04$ ) на 55,10% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ХОЗЛ показник становив  $1,66 \pm 0,04$ , що було на 12,93% вище за показники здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Найбільш виражене підвищення фіксувалося у групі з поєднаною патологією —  $2,57 \pm 0,01$ , що перевищувало контроль на 74,83% ( $p < 0,05$ ). На рівні міждольових гілок ниркової артерії відзначалися найбільш



виражені зміни швидкісних та резистивних параметрів ниркового кровотоку, що відображає суттєве ураження інтратренального судинного русла. Індекс резистентності RI МГ НА у хворих на ГХ збільшувався до  $0,56 \pm 0,00$  порівняно з  $0,31 \pm 0,02$  у здорових осіб, що відповідало зростанню на 80,65% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ХОЗЛ RI підвищувався до  $0,39 \pm 0,01$  (+25,81%,  $p < 0,05$ ), тоді як при коморбідному перебігу ГХ+ХОЗЛ досягав  $0,61 \pm 0,00$ , що перевищувало контрольні значення на 96,77% ( $p < 0,05$ ). Показник RI МГ НА демонстрував максимальні міжгрупові відмінності. У хворих на ГХ він зростав до  $0,90 \pm 0,01$ , що перевищувало контроль ( $0,35 \pm 0,03$ ) на 157,14% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ХОЗЛ RI становив  $0,46 \pm 0,03$  (+31,43%,  $p < 0,05$ ), тоді як у групі ГХ+ХОЗЛ показник досягав  $1,03 \pm 0,01$ , що відповідало зростанню на 194,29% відносно здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, міждольові гілки ниркової артерії є найбільш чутливою ланкою ниркової гемодинаміки, на рівні якої реєструється максимальне зниження швидкісних показників кровотоку та різке зростання індексів судинного опору. Коморбідний перебіг ГХ та ХОЗЛ асоціюється з найбільш вираженим порушенням інтратренального кровотоку, що підтверджує прогресуюче ураження мікроциркуляторного русла нирок.

Далі проведемо порівняльний розгляд результатів аналізу характеристик доплерівського спектру ниркового кровотоку у обстежених осіб в досліджуваних групах пацієнтів в залежності від біологічного віку хворих, що наведені у табл. Д.2.

Аналіз вікових особливостей змін параметрів ниркової гемодинаміки засвідчив, що у хворих з ГХ віком понад 50 років на рівні загального стовбура ниркової артерії (ЗС НА) відзначалося достовірне зниження пікової систолічної швидкості кровотоку ( $V_{ps}$ ) з  $75,70 \pm 0,79$  см/с до  $71,65 \pm 1,66$  см/с, що відповідало зменшенню на 5,35% ( $p < 0,05$ ). Одночасно зафіксовано достовірне зниження ТАМХ ЗС НА з  $41,50 \pm 0,39$  см/с до  $39,62 \pm 0,81$  см/с (-4,53%,  $p < 0,05$ ). На рівні СГ ниркової артерії (СГ НА) відзначалося достовірне зниження  $V_{ps}$  з  $54,80 \pm 2,11$  см/с до  $49,75 \pm 1,75$  см/с у більш старшої вікової групи, що відповідало зменшенню на 9,22% ( $p < 0,05$ ), а також ТАМХ СГ НА з  $31,27 \pm 0,94$  см/с до  $28,78 \pm 0,83$  см/с (-7,96%,  $p < 0,05$ ). Найбільш виражені вікові відмінності зареєстровано на рівні міждольових



гілок ниркової артерії (МГ НА). У пацієнтів віком понад 50 років  $V_{ps}$  МГ НА достовірно знижувалася з  $37,10 \pm 0,53$  см/с до  $33,50 \pm 1,31$  см/с ( $-9,70\%$ ,  $p < 0,05$ ),  $V_d$  МГ НА — з  $16,60 \pm 0,31$  см/с до  $14,55 \pm 0,59$  см/с ( $-12,35\%$ ,  $p < 0,05$ ), а TAMX МГ НА — з  $23,43 \pm 0,37$  см/с до  $20,87 \pm 0,84$  см/с, що відповідало зменшенню на  $10,93\%$  ( $p < 0,05$ ). Крім того, у старшій віковій групі відзначалося достовірне підвищення  $V_{ps}/V_d$  МГ НА з  $2,24 \pm 0,02$  до  $2,31 \pm 0,01$ , що відповідало зростанню на  $3,12\%$  ( $p < 0,05$ ). У хворих віком більше 50 років достовірні вікові відмінності були зосереджені переважно на рівні сегментарних та міждольових гілок. Так, перепад швидкостей між ЗС та СГ НА зменшувався з  $33,18 \pm 1,79\%$  до  $26,58 \pm 2,88\%$ , що відповідало зниженню на  $19,89\%$  ( $p < 0,05$ ). На рівні СГ НА у пацієнтів старшої вікової групи  $V_{ps}$  достовірно зростала з  $41,58 \pm 1,37$  см/с до  $48,45 \pm 2,55$  см/с ( $+16,52\%$ ,  $p < 0,05$ ), що супроводжувалося підвищенням  $V_{ps}/V_d$  з  $2,04 \pm 0,12$  до  $2,42 \pm 0,16$  ( $+18,63\%$ ,  $p < 0,05$ ), RI СГ НА — з  $0,49 \pm 0,02$  до  $0,57 \pm 0,02$  ( $+16,33\%$ ,  $p < 0,05$ ) та PI СГ НА — з  $0,66 \pm 0,06$  до  $0,87 \pm 0,08$ , що відповідало зростанню на  $31,82\%$  ( $p < 0,05$ ). На рівні МГ НА у хворих віком 50+ років  $V_{ps}$  достовірно зростала з  $27,68 \pm 1,13$  см/с до  $32,27 \pm 1,88$  см/с ( $+16,58\%$ ,  $p < 0,05$ ). Також відзначалося достовірне підвищення RI МГ НА з  $0,42 \pm 0,03$  до  $0,52 \pm 0,06$ , що відповідало зростанню на  $23,81\%$  ( $p < 0,05$ ).

У коморбідній групі вікові відмінності були найбільш вираженими на рівні міждольових гілок ниркової артерії. Так, у пацієнтів віком  $>50$  років  $V_{ps}$  МГ НА достовірно знижувалася з  $31,75 \pm 0,98$  см/с до  $28,35 \pm 0,64$  см/с, що відповідало зменшенню на  $10,71\%$  ( $p < 0,05$ ),  $V_d$  МГ НА — з  $12,58 \pm 0,51$  см/с до  $11,04 \pm 0,28$  см/с ( $-12,24\%$ ,  $p < 0,05$ ). Одночасно спостерігалось достовірне збільшення перепаду СГ–МГ НА з  $26,15 \pm 1,75\%$  до  $31,10 \pm 0,96\%$ , що відповідало зростанню на  $18,93\%$  ( $p < 0,05$ ). Також у старшій віковій підгрупі зафіксовано достовірне підвищення індексів периферичного опору: RI МГ НА зростав з  $0,58 \pm 0,01$  до  $0,64 \pm 0,00$  ( $+10,34\%$ ,  $p < 0,05$ ), а PI МГ НА — з  $0,97 \pm 0,01$  до  $1,05 \pm 0,01$ , що відповідало зростанню на  $8,25\%$  ( $p < 0,05$ ). Причому у хворих на ХОЗЛ достовірних відмінностей не було зареєстровано.



Таким чином, вік понад 50 років асоціюється з достовірним погіршенням швидкісних параметрів ниркового кровотоку та зростанням судинного опору, найбільш вираженим на рівні міждольових гілок ниркової артерії. За наявності коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ вікові зміни ниркової гемодинаміки набувають більш глибокого характеру, що відображає прогресуюче ураження інтраренального судинного русла. Ці вікові зміни ренальної гемодинаміки є фізіологічними, але ГХ прискорює судинне ремоделювання, ХОЗЛ додає гіпоксично-венозний та запальний компоненти, а їх коморбідність має синергічний ефект, що зумовлює раннє та більш виражене зниження ниркової перфузії і резервних можливостей.

Порівняльна інтерпретація даних особливостей змін характеристик доплерівського спектру ниркового кровотоку у обстежених осіб в досліджуваних групах пацієнтів в залежності від статі, наведені у табл. Д.3.

Як наочно показано, гендерні особливості ниркової гемодинаміки спостерігалися лише в групі пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХОЗЛ. Так, статистично значущі статеві відмінності параметрів ниркового кровотоку у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ були виявлені переважно на рівні сегментарних та міждольових гілок ниркової артерії, що свідчить про різну адаптацію інтраренального судинного русла залежно від статі. У жінок, порівняно з чоловіками, виявлено достовірне зниження співвідношення  $V_{ps}/V_d$  СГ НА, яке становило  $2,49 \pm 0,04$  умов. од., тоді як у чоловіків —  $2,67 \pm 0,09$  умов. од., що відповідало зменшенню на 6,74% ( $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція була відзначена щодо індексу резистентності RI СГ НА: у жінок його значення було достовірно нижчим —  $0,59 \pm 0,01$  умов. од., порівняно з  $0,62 \pm 0,01$  умов. од. у чоловіків, що відповідало зниженню на 4,84% ( $p < 0,05$ ).

Також у жіночій підгрупі зафіксовано достовірне зниження індексу пульсації RI СГ НА до  $0,99 \pm 0,02$  умов. од., тоді як у чоловіків він становив  $1,06 \pm 0,04$  умов. од., що відповідало зменшенню на 6,60% ( $p < 0,05$ ). На рівні інтралобулярних гілок ниркових артерій статистично значущі гендерно-асоційовані відмінності стосувалися індексу пульсації RI МГ НА. У жінок RI був достовірно нижчим і становив  $1,02 \pm 0,009$  умов. од., порівняно з  $1,05 \pm 0,01$  умов. од. у чоловіків, що



відповідало зменшенню на 2,86% ( $p < 0,05$ ). Відповідно, у чоловіків спостерігаються відносно вищі абсолютні швидкісні показники ( $V_{ps}$ ,  $V_d$ , TAMX), але з тенденцією до зниження діастолічної складової, меншого, але стабільного зростання RI та PI. Ці статеві-специфічні особливості змін ниркового патерну гемодинаміки можливо пов'язані із рядом потенційних патофізіологічних факторів, таких як більша частота тютюнопаління, хронічна ендотеліальна дисфункція, більш виразне структурне ремоделювання артеріол (гіаліноз) та переважання структурного типу ураження судин над функціональним, що призводить до формування гіпоперфузійного типу змін із поступовим зниженням резервних можливостей ренального кровотоку.

Таким чином, у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХОЗЛ жінки характеризуються достовірно нижчими показниками судинного опору на рівні сегментарних та міждольових гілок ниркової артерії, що може відображати гендерні особливості регуляції інтратренального кровотоку та статеві-специфічні фактори ризику на тлі коморбідної серцево-легеневої патології та свідчити про більш збережену адаптацію ниркової гемодинаміки порівняно з чоловіками.

Порівняльна інтерпретація даних особливостей змін характеристик доплерівського спектру ренального кровотоку у обстежених осіб в досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня бронхообструкції при ХОЗЛ продемонстрована у табл. Д.4. Зі зростанням тяжкості респіраторних порушень у пацієнтів з ХОЗЛ (без коморбідності) до GOLD 3 на рівні загального стовбура ниркової артерії (ЗС НА) відзначалося достовірне підвищення індексу пульсації PI ЗС НА з  $0,87 \pm 0,02$  до  $0,98 \pm 0,06$  умов. од., що відповідало зростанню на 12,64% ( $p < 0,05$ ). Також зареєстровано достовірне зменшення перепаду ЗС–СГ НА з  $35,16 \pm 1,35\%$  до  $24,15 \pm 2,58\%$ , тобто на 31,31% ( $p < 0,05$ ). На СГ НА у пацієнтів з GOLD 3 встановлено достовірне зростання  $V_{ps}$  СГ НА з  $41,22 \pm 1,41$  см/с до  $48,42 \pm 2,29$  см/с, що відповідало підвищенню на 17,47% ( $p < 0,05$ ). Одночасно спостерігалось достовірне зниження  $V_d$  СГ НА з  $21,56 \pm 0,48$  см/с до  $19,49 \pm 1,06$  см/с ( $-9,55\%$ ,  $p < 0,05$ ). Поглиблення внутрішньониркових гемодинамічних порушень при GOLD 3 підтверджувалося достовірним підвищенням  $V_{ps}/V_d$  СГ НА з



1,92±0,07 до 2,56±0,18 умов. од., що відповідало зростанню на 33,33% ( $p<0,05$ ), а також зростанням RI СГ НА з 0,47±0,02 до 0,59±0,03 (+25,53%,  $p<0,05$ ) та PI СГ НА з 0,61±0,04 до 0,93±0,09 умов. од., що відповідало підвищенню на 52,46% ( $p<0,05$ ). На рівні міждольових гілок ниркової артерії (МГ НА) у хворих із GOLD 3 відзначалося достовірне підвищення Vps МГ НА з 27,89±0,97 см/с до 31,58±2,12 см/с, що відповідало зростанню на 13,23% ( $p<0,05$ ). Одночасно зафіксовано достовірне підвищення Vps/Vd МГ НА з 1,54±0,03 до 1,85±0,06 (+20,13%,  $p<0,05$ ), RI МГ НА з 0,35±0,01 до 0,45±0,02 (+28,57%,  $p<0,05$ ) та PI МГ НА з 0,37±0,01 до 0,59±0,06 умов. од., що відповідало зростанню на 59,46% ( $p<0,05$ ).

У пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ прогресування бронхолегеневої патології до GOLD 3 супроводжувалося достовірним зниженням швидкісних параметрів кровотоку на рівні загального стовбура ниркової артерії: Vps ЗС НА зменшувалася з 64,48±1,24 см/с до 61,54±0,76 см/с (-4,56%,  $p<0,05$ ), Vd ЗС НА — з 22,33±0,31 см/с до 21,44±0,19 см/с (-3,99%,  $p<0,05$ ), а TAMX ЗС НА — з 36,38±0,61 см/с до 34,80±0,37 см/с, що відповідало зниженню на 4,34% ( $p<0,05$ ). На рівні СГ НА достовірні відмінності стосувалися зниження Vps СГ НА з 43,29±1,13 см/с до 40,51±0,59 см/с (-6,42%,  $p<0,05$ ). Найбільш виражені зміни зареєстровано на рівні міждольових гілок ниркової артерії (МГ НА). У пацієнтів з GOLD 3 Vps МГ НА достовірно знижувалася з 30,71±1,07 см/с до 28,13±0,63 см/с (-8,40%,  $p<0,05$ ), Vd МГ НА — з 12,38±0,47 см/с до 10,79±0,26 см/с (-12,84%,  $p<0,05$ ), а TAMX МГ НА — з 18,49±0,67 см/с до 16,57±0,38 см/с, що відповідало зниженню на 10,38% ( $p<0,05$ ). Паралельно у пацієнтів з більшою вираженістю бронхообструкції ХОЗЛ зафіксовано достовірне зростання показників судинного опору: Vps/Vd МГ НА підвищувався з 2,49±0,01 до 2,61±0,02 (+4,82%,  $p<0,05$ ), RI МГ НА — з 0,59±0,009 до 0,63±0,009 (+6,78%,  $p<0,05$ ), а PI МГ НА — з 0,99±0,01 до 1,05±0,01 умов. од., що відповідало зростанню на 6,06% ( $p<0,05$ ).

Таким чином, зростання ступеня бронхообструкції при ХОЗЛ до GOLD 3 асоціюється з достовірним посиленням внутрішньониркових гемодинамічних порушень, що проявляється підвищенням судинного опору та змінами швидкісних параметрів кровотоку, найбільш вираженими на рівні СГ та МГ НА. Причому, за



наявності коморбідного перебігу ГХ та ХОЗЛ ці зміни набувають більш глибокого та несприятливого характеру, що відображає кумулятивний негативний вплив поєднаної серцево-легеневої патології на ниркову гемодинаміку.

Компаративний аналіз особливостей змін характеристик доплерівського спектру ниркового кровотоку у обстежених осіб в досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня АГ показані у табл. Д.5.

За наявності АГ 3 ступеня у пацієнтів з монопатологією ГХ на рівні загального стовбура ниркової артерії (ЗС НА) відзначалося достовірне зниження швидкісних показників кровотоку. Так,  $V_{ps}$  ЗС НА зменшувалася з  $77,8 \pm 0,86$  см/с до  $72,04 \pm 1,33$  см/с, що відповідало зниженню на 7,40% ( $p < 0,05$ ). Аналогічно  $V_d$  ЗС НА знижувалася з  $25,4 \pm 0,81$  см/с до  $23,56 \pm 0,29$  см/с (-7,24%,  $p < 0,05$ ), а  $TAMX$  ЗС НА — з  $42,87 \pm 0,67$  см/с до  $39,72 \pm 0,63$  см/с, що відповідало зменшенню на 7,35% ( $p < 0,05$ ). Одночасно при АГ 3 ступеня фіксувалося достовірне збільшення перепаду швидкостей між загальним стовбуром і сегментарними гілками (ЗС–СГ НА) з  $23,37 \pm 4,92\%$  до  $31,01 \pm 0,99\%$ , що відповідало зростанню на 32,69% ( $p < 0,05$ ). На рівні СГ НА прогресування АГ до 3 ступеня супроводжувалося достовірним зниженням  $V_{ps}$  СГ НА з  $59,6 \pm 3,76$  см/с до  $49,8 \pm 1,32$  см/с (-16,44%,  $p < 0,05$ ),  $V_d$  СГ НА — з  $20,2 \pm 0,58$  см/с до  $18,4 \pm 0,33$  см/с (-8,91%,  $p < 0,05$ ), а також зменшенням  $V_{ps}/V_d$  СГ НА з  $2,94 \pm 0,11$  до  $2,70 \pm 0,04$ , що відповідало зниженню на 8,16% ( $p < 0,05$ ). Крім того,  $RI$  СГ НА достовірно знижувався з  $1,17 \pm 0,04$  до  $1,08 \pm 0,02$  умов. од. (-7,69%,  $p < 0,05$ ). На рівні інтралобулярних гілок ниркової артерії (МГ НА) у пацієнтів з АГ 3 ступеня зафіксовано достовірне зниження  $V_{ps}$  МГ НА з  $37,99 \pm 0,77$  см/с до  $34,04 \pm 1,07$  см/с (-10,42%,  $p < 0,05$ ),  $V_d$  МГ НА — з  $17,41 \pm 0,40$  см/с до  $14,79 \pm 0,49$  см/с (-14,94%,  $p < 0,05$ ), а також  $TAMX$  МГ НА — з  $24,27 \pm 0,52$  см/с до  $21,21 \pm 0,68$  см/с, що відповідало зменшенню на 12,61% ( $p < 0,05$ ). Паралельно реєструвалося достовірне зростання індексів судинного опору:  $V_{ps}/V_d$  МГ НА підвищувався з  $2,18 \pm 0,01$  до  $2,30 \pm 0,01$  (+5,50%,  $p < 0,05$ ),  $RI$  МГ НА — з  $0,54 \pm 0,01$  до  $0,57 \pm 0,01$  (+5,56%,  $p < 0,05$ ), а  $PI$  МГ НА — з  $0,85 \pm 0,01$  до  $0,91 \pm 0,01$  умов. од., що відповідало зростанню на 7,06% ( $p < 0,05$ ).



У пацієнтів із сінтропією ГХ та ХОЗЛ при порівнянні патерну ниркової гемодинаміки у осіб 2 та 3 ступеня АГ також відзначалося достовірне погіршення ниркової гемодинаміки на користь останньої підгрупи. На рівні ЗС НА  $V_{ps}$  зменшувалася з  $64,15 \pm 1,25$  см/с до  $61,78 \pm 0,78$  см/с ( $-3,69\%$ ,  $p < 0,05$ ),  $V_d$  — з  $22,3 \pm 0,33$  см/с до  $21,48 \pm 0,19$  см/с ( $-3,68\%$ ,  $p < 0,05$ ), а ТАМХ — з  $36,25 \pm 0,62$  см/с до  $34,91 \pm 0,38$  см/с, що відповідало зниженню на  $3,70\%$  ( $p < 0,05$ ). На рівні СГ НА у пацієнтів із субкогорті АГ 3 ступеня зафіксовано достовірне зниження  $V_{ps}$  СГ НА з  $43,21 \pm 1,24$  см/с до  $40,63 \pm 0,55$  см/с ( $-5,95\%$ ,  $p < 0,05$ ), а також ТАМХ СГ НА — з  $25,8 \pm 0,65$  см/с до  $24,33 \pm 0,36$  см/с ( $-5,70\%$ ,  $p < 0,05$ ). Найбільш виражені зміни встановлено на рівні міждольових гілок ниркової артерії. У пацієнтів з АГ 3 ступеня  $V_d$  МГ НА достовірно знижувалася з  $12,5 \pm 0,48$  см/с до  $10,78 \pm 0,25$  см/с, що відповідало зменшенню на  $13,76\%$  ( $p < 0,05$ ), а ТАМХ МГ НА — з  $18,6 \pm 0,70$  см/с до  $16,57 \pm 0,37$  см/с ( $-10,91\%$ ,  $p < 0,05$ ). Одночасно реєструвалося достовірне підвищення показників судинного опору:  $V_{ps}/V_d$  МГ НА зростав з  $2,47 \pm 0,01$  до  $2,62 \pm 0,02$  ( $+6,07\%$ ,  $p < 0,05$ ),  $RI$  МГ НА — з  $0,59 \pm 0,01$  до  $0,62 \pm 0,01$  ( $+5,08\%$ ,  $p < 0,05$ ), а  $PI$  МГ НА — з  $0,99 \pm 0,01$  до  $1,05 \pm 0,01$  умов. од., що відповідало зростанню на  $6,06\%$  ( $p < 0,05$ ). Таким чином, прогресування АГ супроводжується достовірним зниженням швидкісних параметрів ниркового кровотоку та підвищенням васкулярного опору, найбільш вираженим на рівні міждольових гілок ниркових артерій. За наявності коморбідного перебігу ГХ та ХОЗЛ ці гемодинамічні порушення мають більш глибокий характер, що свідчить про більш виражене прогресуюче погіршення інтратренальної гемодинаміки.

Співставна оцінка особливостей змін характеристик доплерівського спектру ниркового кровотоку у обстежених осіб в досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ГХ показана у табл. Д.6.

Дослідження змін параметрів доплерівського спектру ниркового кровотоку залежно від тривалості ГХ засвідчило, що у пацієнтів із тривалістю ГХ понад 5 років на рівні загального стовбура ниркової артерії (ЗС НА) відзначалося достовірне зниження швидкісних параметрів кровотоку. Так,  $V_{ps}$  ЗС НА зменшувалася з  $77,67 \pm 0,71$  см/с до  $71,83 \pm 1,37$  см/с, що відповідало зниженню на



7,52% ( $p < 0,05$ ). Аналогічно Vd ЗС НА знижувалася з  $25,33 \pm 0,67$  см/с до  $23,50 \pm 0,29$  см/с ( $-7,22\%$ ,  $p < 0,05$ ), а ТАМХ ЗС НА — з  $42,78 \pm 0,56$  см/с до  $39,61 \pm 0,64$  см/с, що відповідало зменшенню на 7,41% ( $p < 0,05$ ). На рівні СГ НА збільшення тривалості ГХ супроводжувалося достовірним погіршенням гемодинамічних показників. Vps СГ НА знижувалася з  $60,17 \pm 3,12$  см/с до  $49,25 \pm 1,25$  см/с, що відповідало зменшенню на 18,15% ( $p < 0,05$ ). Паралельно реєструвалося достовірне зниження Vd СГ НА з  $20,33 \pm 0,49$  см/с до  $18,29 \pm 0,32$  см/с ( $-10,03\%$ ,  $p < 0,05$ ) та ТАМХ СГ НА з  $33,61 \pm 1,36$  см/с до  $28,61 \pm 0,61$  см/с, тобто на 14,88% ( $p < 0,05$ ). Одночасно у пацієнтів із тривалістю ГХ понад 5 років зафіксоване достовірне зменшення показників судинного опору: Vps/Vd СГ НА знижувався з  $2,95 \pm 0,09$  до  $2,69 \pm 0,03$  ( $-8,81\%$ ,  $p < 0,05$ ), RI СГ НА — з  $0,66 \pm 0,01$  до  $0,63 \pm 0,01$  ( $-4,55\%$ ,  $p < 0,05$ ), а PI СГ НА — з  $1,18 \pm 0,03$  до  $1,08 \pm 0,02$ , що відповідало зменшенню на 8,47% ( $p < 0,05$ ). На рівні міждольових гілок ниркової артерії (МГ НА) зі збільшенням тривалості ГХ понад 5 років зафіксовано достовірне зниження швидкісних параметрів: Vps МГ НА зменшувалася з  $38,17 \pm 0,65$  см/с до  $33,83 \pm 1,09$  см/с ( $-11,37\%$ ,  $p < 0,05$ ), Vd МГ НА — з  $17,33 \pm 0,33$  см/с до  $14,71 \pm 0,49$  см/с ( $-15,12\%$ ,  $p < 0,05$ ), а ТАМХ МГ НА — з  $24,28 \pm 0,43$  см/с до  $21,08 \pm 0,70$  см/с, що відповідало зниженню на 13,18% ( $p < 0,05$ ). Крім того, у пацієнтів із тривалістю ГХ понад 5 років відзначалося достовірне підвищення індексу пульсації PI МГ НА з  $0,86 \pm 0,01$  до  $0,91 \pm 0,01$ , що відповідало зростанню на 5,81% ( $p < 0,05$ ).

У коморбідній групі достовірні зміни при збільшенні тривалості ГХ понад 5 років були зосереджені переважно на рівні сегментарних та міждольових гілок ниркової артерії. Так, перепад швидкостей між ЗС та СГ НА достовірно збільшувався з  $31,58 \pm 1,31\%$  до  $34,36 \pm 0,72\%$ , що відповідало зростанню на 8,80% ( $p < 0,05$ ). На рівні СГ НА відзначено достовірне зниження Vps СГ НА з  $43,67 \pm 1,59$  см/с до  $40,76 \pm 0,51$  см/с ( $-6,66\%$ ,  $p < 0,05$ ) та ТАМХ СГ НА з  $26,07 \pm 0,80$  см/с до  $24,40 \pm 0,34$  см/с, що відповідало зменшенню на 6,41% ( $p < 0,05$ ). Найбільш виражені зміни зареєстровано на рівні міждольових гілок ниркової артерії (МГ НА). У пацієнтів із тривалістю ГХ понад 5 років Vps МГ НА достовірно знижувалася з  $31,01 \pm 1,43$  см/с до  $28,38 \pm 0,58$  см/с ( $-8,48\%$ ,  $p < 0,05$ ), Vd МГ НА — з  $12,73 \pm 0,60$  см/с



до  $10,89 \pm 0,24$  см/с ( $-14,45\%$ ,  $p < 0,05$ ), а ТАМХ МГ НА — з  $18,82 \pm 0,87$  см/с до  $16,72 \pm 0,35$  см/с, що відповідало зниженню на  $11,16\%$  ( $p < 0,05$ ). Паралельно реєструвалося достовірне підвищення показників судинного опору:  $V_{ps}/V_d$  МГ НА зростав з  $2,44 \pm 0,01$  до  $2,61 \pm 0,01$  ( $+6,97\%$ ,  $p < 0,05$ ),  $RI$  МГ НА — з  $0,59 \pm 0,01$  до  $0,62 \pm 0,01$  ( $+5,08\%$ ,  $p < 0,05$ ), а  $PI$  МГ НА – з  $0,97 \pm 0,01$  до  $1,05 \pm 0,01$ , що відповідало зростанню на  $8,25\%$  ( $p < 0,05$ ). Резюмуючи, можна висувати, що незалежний фактор тривалості ГХ понад 5 років асоціюється з достовірним прогресуванням порушень ниркової гемодинаміки, що проявляється зниженням швидкісних параметрів кровотоку та змінами показників судинного опору, найбільш вираженими на рівні сегментарних і міжлобулярних гілок ниркових артерій. За наявності коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ ці зміни мають більш глибокий характер, що свідчить про кумулятивний негативний вплив тривалого анамнезу АГ на інтраренальну гемодинаміку.

Дослідження особливостей змін характеристик доплерівського спектру ниркового кровотоку у обстежених осіб в досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ХОЗЛ продемонстроване у табл. Д.7. Оцінка динаміки параметрів ниркового кровотоку залежно від тривалості ХОЗЛ показала, що при збільшенні тривалості ХОЗЛ понад 5 років також реєструються статистично значущі зміни ниркової гемодинаміки, які зосереджені переважно на рівні сегментарних та міждольових гілок ниркової артерії. Так, перепад швидкостей між загальним стовбуром і сегментарними гілками ниркової артерії (ЗС–СГ НА) достовірно зменшувався з  $33,91 \pm 1,33\%$  до  $27,61 \pm 2,80\%$ , що відповідало зниженню на  $18,58\%$  ( $p < 0,05$ ). На рівні СГ НА у пацієнтів з тривалістю ХОЗЛ понад 5 років відзначалося достовірне підвищення співвідношення  $V_{ps}/V_d$ , яке зростало з  $2,03 \pm 0,08$  до  $2,32 \pm 0,18$  умов. од., що відповідало збільшенню на  $14,29\%$  ( $p < 0,05$ ). Найбільш виражені та численні достовірні зміни виявлено на рівні інтралобулярних гілок ниркової артерії (МГ НА). Так, співвідношення  $V_{ps}/V_d$  МГ НА у пацієнтів із тривалістю ХОЗЛ понад 5 років достовірно зростало з  $1,58 \pm 0,05$  до  $1,75 \pm 0,06$ , що відповідало підвищенню на  $10,76\%$  ( $p < 0,05$ ). Паралельно реєструвалося достовірне зростання індексів периферичного судинного опору:  $RI$



МГ НА підвищувався з  $0,36 \pm 0,02$  до  $0,42 \pm 0,02$  (+16,67%,  $p < 0,05$ ), а PI МГ НА — з  $0,40 \pm 0,04$  до  $0,51 \pm 0,05$  умов. од., що відповідало збільшенню на 27,50% ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів із синхронним перебігом ГХ та ХОЗЛ при збільшенні тривалості ХОЗЛ понад 5 років достовірні зміни також локалізувалися на рівні міждольових гілок ниркової артерії: співвідношення  $V_{ps}/V_d$  МГ НА достовірно зростало з  $2,47 \pm 0,01$  до  $2,63 \pm 0,02$ , що відповідало підвищенню на 6,48% ( $p < 0,05$ ). Одночасно відзначалося достовірне підвищення індексу резистентності RI МГ НА з  $0,59 \pm 0,01$  до  $0,62 \pm 0,01$ , що відповідало зростанню на 5,08% ( $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція встановлена щодо індексу пульсації PI МГ НА, який у пацієнтів із тривалістю ХОЗЛ понад 5 років підвищувався з  $0,98 \pm 0,01$  до  $1,06 \pm 0,01$  умов. од., що відповідало збільшенню на 8,16% ( $p < 0,05$ ). Таким чином, збільшення тривалості ХОЗЛ понад 5 років асоціюється з достовірним підвищенням показників судинного опору та співвідношень швидкостей кровотоку, переважно на рівні міждольових гілок ниркової артерії, що свідчить про прогресуюче ураження інтраренального судинного русла. За наявності коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ зазначені зміни мають більш системний та виражений характер, що підтверджує негативний кумулятивний вплив тривалої бронхолегеневої патології на ниркову гемодинаміку.

## Резюме

Оцінка динаміки ключових параметрів ниркового кровотоку на рівні загального стовбуру ниркової артерії, сегментарних гілок ниркової артерії та міждольових гілок ниркової артерії свідчить про наявність достовірно значущих патологічних змін, особливо в умовах коморбідності ГХ та ХОЗЛ.

Доведено найбільше підвищення резистивності васкулярного русла нирок у групі з коморбідністю ГХ та ХОЗЛ, яке виявилось найбільш статистично вираженим на рівні спектра дрібних судин нирки (зріз міждольових артерій).

Еволюція патологічних змін кількісних показників індексів опору судинної системи нирок паралельно зі зниженням перфузії (згідно з динамікою усередненої швидкості кровотоку) виявилася більш виразною при наявності синтропії ГХ та



ХОЗЛ: відзначено достовірне зростання показників  $V_{ps}$ ,  $V_d$  і TAMX, RI та PI на рівнях ЗС, СГ і МГ НА у хворих з коморбідністю ( $p < 0,05$ ), що свідчить про порушення ниркової гемодинаміки із підвищенням мікровазкулярної резистивності судин русла міждольових гілок.

В залежності від виразності порушень ключових показників доплерівського спектру ниркового кровотоку на рівні МГ, СГ та в ЗС НА, збільшувалися наступні доплерографічні критерії: RI і PI на рівнях ЗС, СГ і МГ НА на користь пацієнтів із коморбідністю ГХ+ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ), а також у пацієнтів з ГХ ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ХОЗЛ виявилися вищими такі показники, як  $V_{ps}$ ,  $V_d$  і TAMX на рівнях ЗС, СГ і МГ НА.

Показник PI МГ НА демонстрував максимальні міжгрупові відмінності: у хворих на ГХ він зростав до  $0,90 \pm 0,01$ , що перевищувало контроль ( $0,35 \pm 0,03$ ) на 157,14% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ХОЗЛ PI становив  $0,46 \pm 0,03$  (+31,43%,  $p < 0,05$ ), тоді як у групі ГХ+ХОЗЛ показник досягав  $1,03 \pm 0,01$ , що відповідало зростанню на 194,29% відносно здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Вік понад 50 років асоціюється з достовірним погіршенням швидкісних параметрів ниркового кровотоку та зростанням судинного опору, найбільш вираженим на рівні міждольових гілок ниркової артерії, причому за наявності коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ вікові зміни ниркової гемодинаміки набувають більш глибокого характеру, що відображає прогресуюче ураження судинного русла нирок. Вік-залежні зміни ренальної гемодинаміки є фізіологічними, але потенційно ГХ прискорює судинне ремоделювання, ХОЗЛ додає гіпоксично-венозний та запальний компоненти, а їх коморбідність має синергічний ефект, що зумовлює раннє та більш виражене зниження ниркової перфузії і резервних можливостей.

На рівні інтралобулярних гілок ниркових артерій статистично значущі гендерно асоційовані відмінності стосувалися індексу пульсації PI МГ НА: у жінок PI був достовірно нижчим і становив  $1,02 \pm 0,009$  умов. од., порівняно з  $1,05 \pm 0,01$  умов. од. у чоловіків, що відповідало зменшенню на 2,86% ( $p < 0,05$ ). Відповідно, у чоловіків спостерігаються відносно вищі абсолютні швидкісні показники ( $V_{ps}$ ,  $V_d$ ,



ТАМХ), але з тенденцією до зниження діастолічної складової, меншого, але стабільного зростання RI та PI.

Статеві-специфічні особливості змін ниркового патерну гемодинаміки можливо пов'язані із рядом потенційних патофізіологічних факторів, таких як більша частота тютюнопаління, хронічна ендотеліальна дисфункція, більш виразне структурне ремоделювання артеріол (гіаліноз) та переважання структурного типу ураження судин над функціональним, що призводить до формування гіпоперфузійного типу змін із поступовим зниженням ренального кровотоку.

У пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХОЗЛ жінки характеризуються достовірно нижчими показниками судинного опору на рівні СГ та МГ НА, що може відображати гендерні особливості регуляції інтратренального кровотоку та статеві-специфічні фактори ризику на тлі коморбідної серцево-легеневої патології та свідчити про більш збережену адаптацію ниркової гемодинаміки порівняно з чоловіками.

Зростання ступеня бронхообструкції при ХОЗЛ асоціюється з достовірним поглибленням внутрішньониркових гемодинамічних порушень, що проявляється підвищенням судинного опору та змінами швидкісних параметрів кровотоку, найбільш вираженими на рівні СГ і МГ НА, причому, за наявності коморбідного перебігу ГХ та ХОЗЛ ці зміни набувають більш глибокого та несприятливого характеру, що відображає кумулятивний негативний вплив поєднаної серцево-легеневої патології на нирковий кровотік.

Прогресування АГ згідно офісних значень АТ супроводжується достовірним зниженням швидкісних параметрів ниркового кровотоку та підвищенням васкулярного опору, найбільш вираженим на рівні міждольових гілок ниркових артерій, причому за наявності коморбідного перебігу ГХ та ХОЗЛ ці гемодинамічні порушення мають більш глибокий характер, що свідчить про більш виражене прогресуюче погіршення гемодинаміки у нирках.

Незалежний фактор тривалості ГХ понад 5 років асоціюється зі статистично значущим прогресуванням порушень ниркової гемодинаміки, що проявляється зниженням швидкісних параметрів кровотоку та патологічними змінами



показників судинного опору, найбільш вираженими на рівні сегментарних і міжлобулярних гілок ниркових артерій, що в умовах коморбідного перебігу має більш глибокий характер і свідчить про сумарний негативний вплив тривалого анамнезу АГ на інтратренальну гемодинаміку.

Оцінка динаміки параметрів ренального кровотоку залежно від тривалості ХОЗЛ показала, що при збільшенні тривалості ХОЗЛ понад 5 років також реєструються статистично значущі зміни ниркової гемодинаміки, які були зосереджені переважно на рівні сегментарних та міждольових гілок: перепад швидкостей між загальним стовбуром і сегментарними гілками ниркової артерії (ЗС–СГ НА) достовірно зменшувався з  $33,91 \pm 1,33\%$  до  $27,61 \pm 2,80\%$ , що відповідало зниженню на  $18,58\%$  ( $p < 0,05$ ). Збільшення тривалості ХОЗЛ понад 5 років теж виявилось асоційованим із достовірним підвищенням показників судинного опору та співвідношень швидкостей кровотоку, переважно на рівні міждольових гілок НА, що свідчить про прогресуюче ураження інтратренального васкулярного русла, причому за наявності коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ зазначені зміни мають більш системний та виражений характер, що підтверджує негативний кумулятивний вплив тривалої бронхолегеневої патології на стан ниркової гемодинаміки.

Міждольові гілки ниркової артерії є найбільш чутливою ланкою ниркової гемодинаміки, на рівні якої реєструється максимальне зниження швидкісних показників кровотоку та різке зростання індексів судинного опору. Коморбідний перебіг ГХ та ХОЗЛ асоціюється з найбільш вираженим порушенням інтратренального кровотоку, що підтверджує прогресуюче ураження мікроциркуляторного русла нирок.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях дисертанта [208, 209, 212-214].



## РОЗДІЛ 5

# ЗМІНИ ДЕПУРАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ТА УРИНАРНОЇ ЕКСКРЕЦІЇ МІКРОПРОТЕЇНІВ В УМОВАХ СИНТРОПІЇ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Традиційно оцінка функції нирок у клінічній та експериментальній практиці ґрунтується переважно на вивченні параметрів ниркової гемодинаміки, які дозволяють судити про стан внутрішньониркового кровотоку, що ми і продемонстрували у попередніх розділах. Проте ізольована характеристика гемодинамічних показників не завжди відображає фактичний ступінь функціонального ушкодження нефрону, особливо на субклінічних етапах формування ренальної дисфункції. Сучасні уявлення про патофізіологію ниркових порушень свідчать про те, що зміни внутрішньониркової гемодинаміки щільно взаємопов'язані з порушенням процесів фільтрації, канальцевої реабсорбції та екскреторної функції нирок. У цьому контексті особливої значущості набуває оцінка депураційної функції та ШКФ як універсального кількісного показника, якій відображає функціональний резерв нефронів та ступінь зниження фільтраційної здатності нирок.

Не менш важливим компонентом комплексної оцінки функціонального стану нирок є дослідження сечової екскреції мікропротеїнів, зокрема альбуміну та  $\beta_2$ -мікроглобуліну, як маркерів ушкодження гломерулярного фільтра та індикатор тубулярної дисфункції. МАУ нерідко виявляється за відсутності значного зниження ШКФ, що підкреслює її діагностичну цінність для раннього виявлення субклінічних стадій нефропатії при різних захворюваннях. Таким чином, комплексний підхід до оцінки функціонального стану нирок, що включає аналіз ниркової гемодинаміки, розрахунок ШКФ, дослідження сечової екскреції мікропротеїнів та характеристику стану гломерулярного фільтра (індекс клубочкової проникності (КП)), дозволяє отримати більш повне уявлення про патогенетичні механізми ниркової дисфункції. Реалізація цього підходу продемонстрована в даному розділі, що особливо актуально для верифікації ранніх, доклінічних форм ураження нирок, оцінки прогресування захворювання та оптимізації діагностичних і лікувальних стратегій.



Результати аналізу показників, що відображають екскреторно-секреторну функцію нирок та рівень екскреції уропротеїнів з сечею в обстежених групах осіб, показано у табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Особливості показників, які характеризують депураційну, фільтраційну (гломерулярний апарат) та реабсорбційну (тубулярний апарат) функції нефронів у досліджуваних групах пацієнтів,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Групи хворих			Практично здорові особи (N=20)
	Хворі на ГХ (N=30)	Хворі з ХОЗЛ (N=30)	Хворі на ГХ на тлі ХОЗЛ (N=60)	
	1	2	3	
Креатинін сироватки, мкмоль/л	89,82±3,56(82,71 -96,94)*	88,65±3,68(81, 29-96)*	93,31±2,31(88,68 -97,93)*	75,05±1,55(71,9 6-78,14)
Сечовина, ммоль/л	4,97±0,32(4,32- 5,61)*	4,91±0,43(4,05 -5,76)*	6,07±0,44(5,18- 6,95)*#§	3,12±0,23(2,67- 3,57)
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	85,50±3,7(78,09- 92,91)*	90,75±3,48(83, 79-97,71)*	77,48±2,39(72,69 -82,27)*§	123,76±0,96(12 1,85-125,67)
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	92,93±5,5(81,94- 103,92)*	101,23±5,93(8 9,36-113,1)*	85,58±4,83(75,93 -95,24)*#	132,66±0,78(13 1,11-134,21)
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	152,16±24,22(10 3,72-200,6)*#	83,52±16,31(5 0,9-116,13)*§	233,57±17,45(198 ,66-268,47)*#§	12,21±1,06(10,0 9-14,33)
Екскреція β <sub>2</sub> - мікроглобуліну з сечею, мкг/л	898,41±47,22(80 3,98-992,84)*#	487,78±47,89( 391,99- 583,57)*§	1081,9±25,58(103 0,74-1133,06)*#§	153,26±13,43(1 26,41-180,12)
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	197,31±41,62(11 4,07-280,55)*#	121,56±26,58( 68,4-174,71)*§	270,58±25,9(218, 79-322,38)*#§	14,86±1,76(11,3 3-18,38)
ІКП, мг/л	2,27±0,48(1,31- 3,24)*#	1,43±0,33(0,77 -2,09)*§	3,11±0,32(2,47- 3,74)*#§	0,12±0,01(0,1- 0,15)

Примітки: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з контрольною групою (практично здорові особи);  
# –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою із монопатологією (ХОЗЛ);  
§ –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою із монопатологією (ГХ).

У всіх клінічних групах виявлено порушення показників азотистого обміну, що відображають зниження депураційної функції нирок. Так, у хворих на ГХ рівень креатиніну сироватки крові становив  $89,82 \pm 3,56$  мкмоль/л, у пацієнтів з ХОЗЛ —



88,65±3,68 мкмоль/л, що відповідало підвищенню на 19,68% та 18,12% відповідно порівняно з практично здоровими особами ( $p<0,05$ ). У пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ рівень креатиніну був достовірно вищим і становив 93,31±2,31 мкмоль/л, що відповідало зростанню на 24,33% відносно контролю ( $p<0,05$ ). Динаміка змін показників, які відображають екскреторно-секреторну функцію нирок та рівень екскреції уропротеїнів з сечею в обстежених когортах продемонстрована у табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Відсоткові відмінності ключових показників, які характеризують депураційну функцію нирок, стан гломерулярного фільтру та тубулярного апарату нефронів в обстежених групах осіб

Показники	Порівнювальні вибірки, % відмінностей					
	ГХ vs здорові	ХОЗЛ vs здорові	ГХ+ХОЗЛ vs здорові	ГХ vs ХОЗЛ	ГХ+ХОЗЛ vs ГХ	ГХ+ХОЗЛ vs ХОЗЛ
Креатинін сироватки	19,68%	18,12%	24,33%	1,32%	3,89%	5,26%
Сечовина	59,29%	57,37%	94,55%	1,22%	22,13%	23,63%
ШКФ за СКД-ЕРІ	-30,91%	-26,67%	-37,39%	-5,79%	-9,38%	-14,62%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault	-29,95%	-23,69%	-35,49%	-8,20%	-7,91%	-15,46%
Екскреція альбуміну з сечею	1146,19%	584,03%	1812,94%	82,18%	53,50%	179,66%
Екскреція $\beta_2$ -мікроглобуліну з сечею	486,20%	218,27%	605,92%	84,18%	20,42%	121,80%
Співвідношення альбумін/креатинін	1227,79%	718,03%	1720,86%	62,31%	37,13%	122,59%
ІКП	1791,67%	1091,67%	2491,67%	58,74%	37,00%	117,48%

Паралельно виявлено достовірне підвищення концентрації сечовини крові у всіх клінічних групах. У хворих на ХОЗЛ рівень сечовини становив 4,91±0,43 ммоль/л, що перевищувало контрольні значення (3,12±0,23 ммоль/л) на 57,37%



( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ГХ концентрація сечовини була ще більшою і досягала  $4,97 \pm 0,32$  ммоль/л, що відповідало підвищенню на 59,29 % порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05$ ) та було достовірно вищим, ніж у групі з ізольованою ГХ ( $p < 0,05$ ). У групі з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ рівень сечовини становив  $6,07 \pm 0,44$  ммоль/л, що відповідало підвищенню на 94,55% відносно контролю ( $p < 0,05$ ) та свідчило про більш виражене порушення депураційної функції нирок при коморбідності.

Динаміка азотемічних показників узгоджувалися з достовірним зниженням ШКФ за СКД-ЕРІ та кліренсу креатиніну за Cockcroft–Gault, що підтверджує формування депураційної недостатності нефронів у досліджуваних групах. Зміни депураційної функції підтверджувалися достовірним зниженням ШКФ за СКД-ЕРІ: у хворих на ГХ — до  $85,50 \pm 3,7$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup> (–30,91%), у пацієнтів з ХОЗЛ — до  $90,75 \pm 3,48$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup> (–26,67%), а при поєднанні ГХ і ХОЗЛ — до  $77,48 \pm 2,39$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup> (–37,39% відносно контролю,  $123,76 \pm 0,96$ ;  $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція спостерігалася щодо кліренсу креатиніну за Cockcroft–Gault: у групі ГХ він знижувався до  $92,93 \pm 5,5$  мл/хв (–29,95%), у хворих з ХОЗЛ — до  $101,23 \pm 5,93$  мл/хв (–23,69%), тоді як у коморбідній групі — до  $85,58 \pm 4,83$  мл/хв, що відповідало максимальному зниженню на 35,49% порівняно зі здоровими особами  $132,66 \pm 0,78$  ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників тубулярної функції та уропротеїнурії свідчив про наявність виражених порушень екскреції мікропротеїнів з сечею. У хворих на ХОЗЛ АУ становила  $83,52 \pm 16,31$  мг/л, що перевищувало контрольні значення ( $12,21 \pm 1,06$  мг/л) на 584,03% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ГХ рівень АУ досягав  $152,16 \pm 24,22$  мг/л (+1146,19%,  $p < 0,05$ ), тоді як у групі ГХ+ХОЗЛ екскреція альбуміну була максимальною —  $233,57 \pm 17,45$  мг/л, що відповідало зростанню на 1812,94% відносно контролю та достовірно перевищувало показники груп із монопатологією ( $p < 0,05$ ).

Подібна закономірність встановлена для екскреції  $\beta_2$ -мікроглобуліну з сечею. У хворих на ХОЗЛ показник зростав до  $487,78 \pm 47,89$  мкг/л (+218,27%), у пацієнтів з ГХ — до  $898,41 \pm 47,22$  мкг/л (+486,20%), тоді як у коморбідній групі — до



1081,90±25,58 мкг/л, що відповідало максимальному зростанню на 605,92% порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05$ ).

Достовірні міжгрупові відмінності встановлено для інтегрального маркера гломерулярного ушкодження (співвідношення альбумін/креатинін у сечі). У хворих на ХОЗЛ воно зростало до 121,56±26,58 мг/г, що перевищувало контроль (14,86±1,76 мг/г) на 718,03% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ГХ значення показника становило 197,31±41,62 мг/г (+1227,79%,  $p < 0,05$ ), тоді як у групі ГХ+ХОЗЛ — 270,58±25,90 мг/г, що відповідало максимальному підвищенню на 1720,86% відносно здорових осіб та достовірно перевищувало рівні у групах із монопатологією ( $p < 0,05$ ).

Подібна динаміка характерна для індексу гломерулярної проникності. У групі ХОЗЛ він зростав до 1,43±0,33 мг/л (+1091,67%), у пацієнтів з ГХ — до 2,27±0,48 мг/л (+1791,67%), тоді як при поєднанні ГХ і ХОЗЛ досягав 3,11±0,32 мг/л, що відповідало зростанню на 2491,67% порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Таким чином, ізольований перебіг ГХ та ХОЗЛ супроводжується достовірним порушенням депураційної, гломерулярної та тубулярної функцій нирок, що проявляється зниженням ШКФ, зростанням АУ та  $\beta_2$ -МГУ (в останній групі у 72,62% хворих були верифіковані безсимптомні субклінічні ознаки ренальної дисфункції (порушення ФНР, МАУ,  $\beta_2$ -МГУ)). Водночас коморбідний перебіг ГХ і ХОЗЛ асоціюється з максимальними відсотковими відхиленнями всіх досліджуваних показників, що свідчить про більш глибоке ураження нефронів та прогресування кардіоренальних порушень (в цій групі статистично частіше реєструвалася МАУ ( $\chi^2=8,49$ ;  $p=0,004$ ) та підвищена екскреція  $\beta_2$ -МГУ ( $\chi^2=14,77$ ;  $p < 0,001$ ) у порівнянні з ізольованою ГХ).

Далі проаналізуємо зміни параметрів, що відображають екскреторно-секреторну функцію нирок та рівень екскреції уропротеїнів з сечею у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від біологічного віку хворих, які наведені у таблиці Е.1, додатку Е.

У хворих на ГХ віком понад 50 років відзначалися достовірні ознаки погіршення депураційної та гломерулярної функцій нирок. Так, ШКФ за СКД-ЕРІ



достовірно знижувалася з  $99,37 \pm 3,72$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup> у пацієнтів молодше 50 років до  $78,56 \pm 4,53$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>, що відповідало зменшенню на 20,94% ( $p < 0,05$ ). Аналогічно кліренс креатиніну за Cockcroft–Gault знижувався зі  $114,52 \pm 5,60$  мл/хв до  $82,14 \pm 6,58$  мл/хв, тобто на 28,27% ( $p < 0,05$ ). Еволюція вікових змін гломерулярного апарату нефронів підтверджувалася достовірним зростанням екскреції альбуміну з сечею з  $49,42 \pm 25,43$  мг/л до  $203,53 \pm 27,81$  мг/л, що відповідало збільшенню на 311,84% ( $p < 0,05$ ). Відповідно, співвідношення альбумін/креатинін у сечі зростало з  $51,99 \pm 22,43$  мг/г до  $269,97 \pm 54,90$  мг/г, тобто на 419,27% ( $p < 0,05$ ). Найбільш показовим маркером вікового ушкодження гломерулярного фільтра було достовірне підвищення індексу гломерулярної проникності, який зростав з  $0,59 \pm 0,29$  мг/л у пацієнтів молодше 50 років до  $3,11 \pm 0,63$  мг/л у хворих старшої вікової групи, що відповідало збільшенню на 427,12% ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ХОЗЛ віком понад 50 років достовірні вікові відмінності були менш чисельними, однак мали чітку патофізіологічну спрямованість. Так, кліренс креатиніну за Cockcroft–Gault достовірно знижувався зі  $111,38 \pm 6,43$  мл/хв у пацієнтів молодше 50 років до  $83,70 \pm 10,06$  мл/хв, що відповідало зменшенню на 24,85% ( $p < 0,05$ ). Крім того, з віком спостерігалось достовірне зростання екскреції альбуміну з сечею з  $61,44 \pm 18,17$  мг/л до  $121,65 \pm 29,10$  мг/л, тобто на 98,00% ( $p < 0,05$ ). Відповідно, співвідношення альбумін/креатинін збільшувалося з  $94,23 \pm 32,26$  мг/г до  $168,76 \pm 44,70$  мг/г, що відповідало зростанню на 79,09% ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ вікові зміни мали найбільш виражений і системний характер. У хворих віком понад 50 років ШКФ за СКД-ЕРІ достовірно знижувалася з  $95,58 \pm 4,30$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup> до  $72,96 \pm 2,39$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>, що відповідало зменшенню на 23,67% ( $p < 0,05$ ). Аналогічно кліренс креатиніну за Cockcroft–Gault знижувався зі  $121,37 \pm 9,30$  мл/хв до  $76,45 \pm 4,76$  мл/хв, тобто на 37,01% ( $p < 0,05$ ). Поряд із цим відзначалося достовірне зростання маркерів гломерулярного та тубулярного ушкодження. Так, екскреція альбуміну з сечею зростала зі  $119,96 \pm 37,94$  мг/л до  $261,97 \pm 17,55$  мг/л, що відповідало збільшенню на



118,38% ( $p < 0,05$ ). Екскреція  $\beta_2$ -мікроглобуліну достовірно підвищувалася з  $905,80 \pm 55,31$  мкг/л до  $1170,61 \pm 26,63$  мкг/л, тобто на 29,23% ( $p < 0,05$ ). Вікове поглиблення гломерулярної дисфункції підтверджувалося зростанням співвідношення альбумін/креатинін зі  $161,27 \pm 55,37$  мг/г до  $297,91 \pm 28,17$  мг/г, що відповідало збільшенню на 84,73% ( $p < 0,05$ ), а також різким підвищенням індексу гломерулярної проникності з  $1,51 \pm 0,75$  мг/л до  $3,88 \pm 0,34$  мг/л, тобто в 2,7 рази ( $p < 0,05$ ). Таким чином, вік понад 50 років асоціюється з достовірним погіршенням депураційної функції нирок і прогресуванням гломерулярного ушкодження у хворих на ГХ, ХОЗЛ та особливо при їх поєднанні. Коморбідний перебіг ГХ і ХОЗЛ характеризується найбільш вираженим віковим зниженням ШКФ та максимальним зростанням уропротеїнурії, що свідчить про кумулятивний негативний вплив АГ, хронічної гіпоксії та вікових змін на функціональний стан нефронів.

Проаналізуємо далі відмінності показників, що відображають екскреторно-секреторну функцію нирок та рівень екскреції уропротеїнів з сечею в обстежених вибірках хворих в залежності від статі, що наведено у табл. Е.2.

У хворих на ГХ виявлено низку достовірних гендерних відмінностей, що свідчать про більш виражені порушення депураційної функції нирок у чоловіків. Так, у жінок рівень сечовини крові був достовірно нижчим і становив  $4,56 \pm 0,30$  ммоль/л, тоді як у чоловіків —  $5,92 \pm 0,84$  ммоль/л, що відповідало зменшенню на 22,97% ( $p < 0,05$ ). Показники гломерулярної фільтрації у жінок були достовірно вищими. Зокрема, ШКФ за СКД-ЕПІ у жінок становила  $91,46 \pm 3,48$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> проти  $69,09 \pm 7,81$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у чоловіків, що відповідало збільшенню на 32,38% ( $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція спостерігалася і для кліренсу креатиніну за Cockcroft–Gault, який у жінок досягав  $102,78 \pm 5,41$  мл/хв, тоді як у чоловіків —  $65,84 \pm 9,23$  мл/хв, що відповідало підвищенню на 56,11% ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів з ХОЗЛ гендерні відмінності також стосувалися переважно показників азотистого обміну. Так, у жінок рівень креатиніну крові був достовірно нижчим і становив  $71,80 \pm 8,72$  мкмоль/л, тоді як у чоловіків —  $91,24 \pm 3,83$  мкмоль/л, що відповідало зниженню на 21,31% ( $p < 0,05$ ). Аналогічно концентрація сечовини



у жінок була нижчою —  $4,14 \pm 0,20$  ммоль/л проти  $5,03 \pm 0,49$  ммоль/л у чоловіків, що відповідало зменшенню на 17,69% ( $p < 0,05$ ).

У групі з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ достовірні гендерні відмінності стосувалися показників гломерулярної фільтрації. Так, у жінок ШКФ за СКД-ЕРІ була достовірно нижчою і становила  $68,43 \pm 5,19$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>, тоді як у чоловіків —  $80,77 \pm 2,52$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>, що відповідало зменшенню на 15,28% ( $p < 0,05$ ). Аналогічна закономірність встановлена і для кліренсу креатиніну за Cockcroft–Gault, який у жінок становив  $70,31 \pm 10,79$  мл/хв, а у чоловіків —  $91,27 \pm 5,08$  мл/хв, що відповідало зниженню на 22,96% ( $p < 0,05$ ).

З огляду на викладене можна заключити, що гендерні особливості функціонального стану нирок проявляються переважно у вигляді більш збереженої депураційної функції у жінок при ізольованому перебігу ГХ та ХОЗЛ. Водночас за умов коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ у жінок відмічається більш виражене зниження гломерулярної фільтрації, що може свідчити про підвищену чутливість нефронів до поєднаного впливу АГ та хронічної гіпоксії. Але у чоловіків відзначено фізіологічно більшу екскрецію уропротеїнів із сечею, незалежно від когорти та нозології.

Оцінка змін параметрів, які відображають екскреторно-секреторну функцію нирок та рівень екскреції уропротеїнів з сечею у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня бронхообструкції при ХОЗЛ продемонстрована у табл. Е.3.

Аналіз показників депураційної функції нирок та уропротеїнурії залежно від ступеня бронхообструкції при ХОЗЛ (GOLD) засвідчив, що у пацієнтів із GOLD 3 порівняно з GOLD 2 виявлено системне погіршення депураційної, гломерулярної та тубулярної функцій нирок. Рівень креатиніну сироватки крові у хворих із GOLD 3 був достовірно вищим і становив  $102,01 \pm 5,91$  мкмоль/л, порівняно з  $79,74 \pm 3,42$  мкмоль/л при GOLD 2, що відповідало зростанню на 27,93% ( $p < 0,05$ ). Подібна тенденція відзначалась щодо сечовини крові, концентрація якої при GOLD 3 зростала до  $6,22 \pm 0,89$  ммоль/л, тоді як при GOLD 2 становила  $4,03 \pm 0,25$  ммоль/л, що відповідало підвищенню на 54,34% ( $p < 0,05$ ). Погіршення депураційної функції підтверджувалося достовірним зниженням ШКФ за СКД-ЕРІ зі  $100,96 \pm 2,93$



мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> до 75,44±4,94 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, тобто на 25,28% (p<0,05). Відповідно кліренс креатиніну за Cockcroft–Gault знижувався зі 112,07±6,10 мл/хв до 84,98±10,28 мл/хв, що відповідало зменшенню на 24,17% (p<0,05). Прогресування гломерулярного ушкодження нефронів при GOLD 3 супроводжувалося різким зростанням екскреції альбуміну з сечею — до 159,29±22,57 мг/л проти 33,00±12,68 мг/л при GOLD 2, що відповідало збільшенню на 382,70% (p<0,05). Паралельно достовірно зростала екскреція β<sub>2</sub>-мікроглобуліну, яка при GOLD 3 становила 695,62±63,82 мкг/л, порівняно з 349,22±44,06 мкг/л при GOLD 2, що відповідало підвищенню на 99,19% (p<0,05). Зміни рівнів традиційних маркерів гломерулярного ушкодження також зазнали суттєвих змін: співвідношення альбумін/креатинін зростало з 56,14±26,72 мг/г до 219,69±39,26 мг/г, що відповідало збільшенню на 291,33% (p<0,05), а індекс гломерулярної проникності — з 0,61±0,32 мг/л до 2,66±0,50 мг/л, тобто на 336,07% (p<0,05).

У пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ прогресування ХОЗЛ до GOLD 3 також супроводжувалося достовірним погіршенням ниркової функції, хоча спектр змін був менш широким. Так, рівень сечовини крові при GOLD 3 зростав до 7,01±0,77 ммоль/л, порівняно з 5,06±0,31 ммоль/л при GOLD 2, що відповідало підвищенню на 38,34% (p<0,05). Одночасно відзначалося достовірне зниження ШКФ за СКД-ЕРІ з 84,66±3,14 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> до 70,77±3,18 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що відповідало зменшенню на 16,41% (p<0,05). Кліренс креатиніну за Cockcroft–Gault також достовірно знижувався — з 98,37±6,53 мл/хв до 73,23±6,42 мл/хв, тобто на 25,56% (p<0,05). Формування гломерулярного ушкодження підтверджувалося зростанням екскреції альбуміну з сечею з 193,05±27,29 мг/л до 271,47±20,26 мг/л, що відповідало збільшенню на 40,62% (p<0,05). Співвідношення альбумін/креатинін підвищувалося з 202,96±30,49 мг/г до 333,84±38,28 мг/г, що відповідало зростанню на 64,49% (p<0,05), а індекс гломерулярної проникності — з 2,42±0,40 мг/л до 3,74±0,46 мг/л, тобто на 54,55% (p<0,05). Виявлення підвищеної уринарної екскреції альбуміну - традиційного маркера нефропатії, було відзначено більше ніж у третини пацієнтів з ХОЗЛ (40,0%) і пояснюється наявністю в цій вибірці більшості осіб групи Е (згідно з GOLD 2023 р.), більша частина з яких мала



зниження ШКФ та надмірну втрату білка із сечею у вигляді субклінічної протеїнурії.

Таким чином, прогресування ХОЗЛ до GOLD 3 асоціюється з достовірним погіршенням депураційної функції нирок, зниженням гломерулярної фільтрації та різким зростанням уропротеїнурії. Найбільш виражені відсоткові зміни характерні для пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ, тоді як за умов коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ ниркові порушення мають більш помірний, але системний характер, що відображає кумулятивний негативний вплив хронічної гіпоксії та АГ на функціональний стан нефронів.

Динаміка параметрів, які відображають екскреторно-секреторну функцію нирок та рівень екскреції уропротеїнів з сечею у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня АГ при ГХ та при коморбідній патології показана у табл. Е.4.

Дослідження змін показників функціонального стану нирок залежно від ступеня АГ показало, що при прогресуванні АГ до 3 ступеня у хворих на ГХ не виявлено достовірного погіршення депураційної та клубочкової функцій нирок. Так, спостерігалася лише тенденція до зменшення ШКФ за СКД-ЕРІ майже на 5% ( $p > 0,05$ ). Примітно, що спостерігалася різке зростання маркерів гломерулярного ушкодження. Екскреція альбуміну з сечею при АГ 3 ступеня збільшувалася з  $22,54 \pm 4,29$  мг/л до  $178,08 \pm 26,11$  мг/л, що відповідало підвищенню майже в 8 разів ( $p < 0,01$ ). Таку велику різницю можна пояснити відносно малим розміром вибірки осіб з 2 ступенем АГ у порівнянні з 3 ступенем АГ. Також достовірно зростала також екскреція  $\beta_2$ -мікроглобуліну з сечею — з  $766,43 \pm 145,74$  мкг/л до  $924,81 \pm 48,48$  мкг/л, що відповідало збільшенню на 20,66% ( $p < 0,05$ ). Відповідно, співвідношення альбумін/креатинін у сечі зростало з  $27,81 \pm 11,91$  мг/г до  $231,21 \pm 47,12$  мг/г, тобто у 8,3 разів ( $p < 0,001$ ), а індекс гломерулярної проникності — з  $0,28 \pm 0,13$  мг/л до  $2,67 \pm 0,55$  мг/л, що відповідало підвищенню на 853,57% ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ прогресування АГ також не супроводжувалося поглибленням ниркової дисфункції. Зберігалася тенденція до зниження ШКФ за СКД-ЕРІ в діапазоні  $\sim 5\%$  ( $p > 0,05$ ). Але прогресування



гломерулярного ушкодження підтверджувалося достовірним зростанням екскреції альбуміну з сечею зі  $153,13 \pm 29,47$  мг/л до  $273,78 \pm 18,85$  мг/л, що відповідало підвищенню на 78,79% ( $p < 0,05$ ). Аналогічна динаміка спостерігалася для сечової екскреції  $\beta_2$ -мікроглобуліну, яка зростала з  $965,96 \pm 50,39$  мкг/л до  $1139,87 \pm 24,65$  мкг/л, тобто на 18,00% ( $p < 0,05$ ). Важливо відзначити, що співвідношення альбумін/креатинін у сечі достовірно підвищувалося зі  $191,55 \pm 42,49$  мг/г до  $310,10 \pm 31,02$  мг/г, що відповідало зростанню на 61,89% ( $p < 0,05$ ), а індекс гломерулярної проникності — з  $2,19 \pm 0,52$  мг/л до  $3,56 \pm 0,38$  мг/л, тобто на 62,56% ( $p < 0,05$ ).

Узагальнюючи викладене, можна підкреслити, що прогресування АГ супроводжується достовірним зростанням маркерів клубочкового ушкодження. Найбільш виражені відсоткові зміни характерні для екскреції альбуміну, співвідношення альбумін/креатинін та індексу гломерулярної проникності, що свідчить про прогресуюче ураження нефронів, особливо за умов коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ.

Дослідження параметрів, що відображають екскреторно-секреторну функцію нирок та рівень екскреції уропротеїнів з сечею у відповідних досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ГХ наведено у табл. Е.5.

У хворих на ГХ з тривалістю захворювання понад 5 років встановлено достовірне погіршення депураційної та гломерулярної функцій нирок: швидкість клубочкової фільтрації за СКД-ЕРІ достовірно знижувалася з  $97,32 \pm 8,46$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у пацієнтів із тривалістю ГХ до 5 років до  $80,73 \pm 4,09$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що відповідало зменшенню на 17,05% ( $p < 0,05$ ). Аналогічно, кліренс креатиніну за Cockcroft–Gault знижувався зі  $115,42 \pm 11,94$  мл/хв до  $88,43 \pm 5,83$  мл/хв ( $\Delta$  23,38%,  $p < 0,05$ ). Це супроводжувалося статистично значущим підвищенням рівня сечовини крові на 1/3 (32,48%) у осіб з більш тривалим гіпертензивним анамнезом (з  $3,91 \pm 0,53$  до  $5,18 \pm 0,36$  ммоль/л), при лише тенденції до збільшення креатиніну сироватки крові ( $p > 0,05$ ). Поглиблення гломерулярного ушкодження нефронів підтверджувалося різким зростанням екскреції альбуміну з сечею — з  $25,65 \pm 4,68$  мг/л до  $183,79 \pm 26,57$  мг/л, що відповідало підвищенню у 7,2 рази ( $p < 0,05$ ).



Паралельно відзначалося достовірне підвищення МГУ майже на третину (з  $772,21 \pm 159,22$  мкг/л до  $1004,96 \pm 46,11$  мкг/л) при  $p < 0,05$ . Відповідно, співвідношення альбумін/креатинін у сечі статистично збільшувалося з  $31,57 \pm 10,42$  мг/г до  $238,75 \pm 48,49$  мг/г, тобто у 7,6 разів ( $p < 0,01$ ), а індекс гломерулярної проникності — з  $0,31 \pm 0,11$  мг/л до  $2,76 \pm 0,56$  мг/л, що відповідало зростанню у майже 9 разів ( $p < 0,01$ ).

У хворих із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ збільшення тривалості ГХ понад 5 років супроводжувалося фактично максимально вираженими порушеннями функціонального статусу нирок. Так, у цих пацієнтів встановлено достовірне поглиблення порушень депураційної, гломерулярної та тубулярної функцій нирок: рівень креатиніну сироватки крові достовірно підвищувався з  $77,8 \pm 2,83$  мкмоль/л у пацієнтів із тривалістю ГХ до 5 років до  $95,03 \pm 2,44$  мкмоль/л, що відповідало зростанню на 22,15% ( $p < 0,05$ ). Аналогічна динаміка відзначалася щодо сечовини крові, концентрація якої зростала з  $3,96 \pm 0,65$  ммоль/л до  $6,30 \pm 0,48$  ммоль/л, що відповідало підвищенню на 59,09% ( $p < 0,05$ ). Регрес депураційної функції підтверджувався достовірним зниженням ШКФ за СКD-EPI зі  $107,68 \pm 2,94$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> до  $74,13 \pm 2,21$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, тобто на 31,16% ( $p < 0,05$ ). Відповідно кліренс креатиніну за Cockcroft–Gault достовірно зменшувався зі  $129,7 \pm 14,9$  мл/хв до  $80,59 \pm 4,67$  мл/хв, що відповідало зниженню на 37,86% ( $p < 0,05$ ). Найбільш виражені зміни стосувалися маркерів гломерулярного ушкодження. Так, екскреція альбуміну з сечею у пацієнтів із тривалістю ГХ понад 5 років зростала з  $29,52 \pm 5,83$  мг/л до  $256,24 \pm 16,72$  мг/л, що відповідало підвищенню у 8,7 разів ( $p < 0,01$ ). Паралельно достовірно підвищувалася екскреція  $\beta_2$ -мікроглобуліну, яка зростала з  $859,24 \pm 189,58$  мкг/л до  $1195,53 \pm 19,94$  мкг/л, що відповідало збільшенню на 39,14% ( $p < 0,05$ ). Відповідно, співвідношення альбумін/креатинін у сечі достовірно зростало з  $35,78 \pm 7,27$  мг/г до  $296,67 \pm 26,47$  мг/г (у 8,3 рази,  $p < 0,01$ ). Найбільш інтегральним маркером прогресування гломерулярної дисфункції було різке підвищення індексу гломерулярної проникності, який зростав з  $0,32 \pm 0,07$  мг/л до  $3,41 \pm 0,32$  мг/л, що відповідало найвищому зростанню у 10,6 разів ( $p < 0,01$ ).



З урахуванням наведеного важливо відзначити, що збільшення часового періоду від дебюту ГХ асоціюється зі статистично значущим прогресуванням депураційної недостатності нирок і різким посиленням гломерулярного ушкодження, що проявляється зниженням ШКФ та експоненціальним зростанням уропротеїнурії. Найбільш чутливими маркерами поглиблення ниркової дисфункції є екскреція альбуміну, співвідношення альбумін/креатинін та ІКП, що відображає виражене ураження гломерулярного фільтра за умов тривалого коморбідного перебігу. За умов коморбідного перебігу ГХ та ХОЗЛ ці порушення мають більш глибокий і системний характер, що відображає кумулятивний негативний вплив тривалої АГ та хронічної гіпоксії на функціональний стан нефронів.

Характеристика параметрів, які відображають екскреторно-секреторну функцію нирок та рівень екскреції уропротеїнів з сечею у відповідних досліджуваних групах хворих в залежності від тривалості ХОЗЛ, продемонстрована у табл. Е.6.

Дослідження показників депураційної функції нирок, стану гломерулярного фільтру та тубулярного апарату нефронів залежно від тривалості ХОЗЛ показало, що у хворих на ХОЗЛ зі стажем захворювання понад 5 років встановлено достовірні ознаки прогресування ниркової дисфункції. Сироватковий рівень креатиніну у пацієнтів із тривалістю ХОЗЛ понад 5 років був достовірно вищим і становив  $97,49 \pm 5,50$  мкмоль/л, тоді як у хворих з тривалістю захворювання до 5 років —  $79,81 \pm 3,82$  мкмоль/л, що відповідало підвищенню на 22,15% ( $p < 0,05$ ). Схожа тенденція відзначалася щодо сечовини крові, концентрація якої зростала з  $4,15 \pm 0,28$  ммоль/л до  $5,67 \pm 0,77$  ммоль/л, що відповідало збільшенню на 36,63% ( $p < 0,05$ ). Регрес депураційної функції підтверджувався статистично значущим зниженням ШКФ за СКД-ЕРІ з  $98,64 \pm 3,55$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> до  $82,86 \pm 5,36$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, тобто на 16,00% ( $p < 0,05$ ). Прогресування гломерулярного ушкодження нефронів супроводжувалося статистично достовірним зростанням екскреції альбуміну з сечею з  $53,50 \pm 20,04$  мг/л до  $113,53 \pm 23,90$  мг/л, що відповідало підвищенню на 112,21% ( $p < 0,05$ ). Відповідно, співвідношення альбумін/креатинін у сечі достовірно зростало з  $70,90 \pm 28,25$  мг/г до  $172,22 \pm 41,97$  мг/г, що відповідало збільшенню на 142,91% ( $p < 0,05$ ). Найбільш показовим маркером прогресування



гломерулярного ушкодження було достовірно підвищення індексу гломерулярної проникності, який зростав з  $0,75 \pm 0,31$  мг/л у пацієнтів зі стажем ХОЗЛ до 5 років до  $2,11 \pm 0,54$  мг/л у хворих з тривалістю захворювання понад 5 років, що відповідало збільшенню на 181,33% ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ достовірні зміни при збільшенні тривалості ХОЗЛ понад 5 років були менш чисельними, однак мали чітку патофізіологічну спрямованість. Швидкість клубочкової фільтрації за СКД-ЕРІ достовірно знижувалася з  $84,66 \pm 3,87$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup> у пацієнтів зі стажем ХОЗЛ до 5 років до  $73,02 \pm 2,84$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>, що відповідало зменшенню на 13,75% ( $p < 0,05$ ). Подібні зміни відзначалися щодо кліренсу креатиніну за Cockcroft–Gault, який достовірно знижувався з  $101,66 \pm 7,80$  мл/хв до  $75,32 \pm 5,58$  мл/хв, тобто на 25,91% ( $p < 0,05$ ).

Подальше формування прогресуючого гломерулярного ушкодження нефронів при більшій тривалості ХОЗЛ супроводжувалося достовірним зростанням екскреції альбуміну з сечею з  $190,86 \pm 33,35$  мг/л до  $260,11 \pm 18,33$  мг/л, що відповідало підвищенню на 36,28% ( $p < 0,05$ ). Паралельно встановлено достовірне підвищення екскреції  $\beta_2$ -мікроглобуліну з сечею, яка зростала з  $968,90 \pm 59,56$  мкг/л до  $1189,99 \pm 19,67$  мкг/л, що відповідало збільшенню на 22,82% ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, збільшення тривалості ХОЗЛ понад 5 років у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ асоціюється з достовірним зниженням депураційної функції нирок і прогресуванням гломерулярного та тубулярного ушкодження, що проявляється зменшенням ШКФ і кліренсу креатиніну на тлі зростання екскреції альбуміну та  $\beta_2$ -мікроглобуліну. Отримані дані свідчать про кумулятивний негативний вплив тривалого перебігу ХОЗЛ на функціональний стан нефронів за умов поєднаної серцево-легеневої патології.



## Резюме

Виявлення підвищеної уринарної екскреції альбуміну - традиційного маркера нефропатії, було відзначено більше ніж у третини пацієнтів з ХОЗЛ (40,0%) і пояснюється наявністю в цій вибірці більшості осіб групи E (згідно з GOLD 2023 р.), більша частина з яких мала зниження ШКФ та надмірну втрату білка із сечею у вигляді субклінічної протеїнурії.

У хворих із коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ у осіб когорти GOLD 3 достовірно частіше зареєстровано наявність МАУ ( $\chi^2=8,13$ ;  $p=0,004$ ) та підвищеної  $\beta 2$ -МГУ більше 800 мкг/мл ( $\chi^2=14,97$ ;  $p<0,001$ ).

Ізольований перебіг ГХ чи ХОЗЛ супроводжуються відповідними змінами функціонального стану нирок, але їх коморбідність асоціюється з найбільш глибоким виснаженням адаптаційних можливостей нирок – в останній групі у 72,62% хворих були верифіковані безсимптомні субклінічні ознаки ренальної дисфункції (порушення ФНР, МАУ,  $\beta 2$ -МГУ), причому ступінь їх змін в найбільшій мірі детермінували такі показники, як вік хворих, тривалість АГ та ступінь бронхообструктивних порушень при ХОЗЛ. Водночас у хворих із коморбідністю статистично частіше реєструвалася МАУ ( $\chi^2=8,49$ ;  $p=0,004$ ) та підвищена екскреція  $\beta 2$ -МГУ ( $\chi^2=14,77$ ;  $p<0,001$ ) у порівнянні з ізольованою ГХ.

З урахуванням наведеного важливо відзначити, що збільшення часового періоду від дебюту ГХ асоціюється зі статистично значущим прогресуванням депураційної недостатності нирок і різким посиленням гломерулярного ушкодження, що проявляється зниженням ШКФ та експоненціальним зростанням уропротеїнурії.

Найбільш чутливими маркерами поглиблення ниркової дисфункції є екскреція альбуміну, співвідношення альбумін/креатинін та індекс гломерулярної проникності, що відображає виражене ураження гломерулярного фільтра за умов тривалого коморбідного перебігу.



За умов коморбідного перебігу ГХ та ХОЗЛ ці порушення мають більш глибокий і системний характер, що відображає кумулятивний негативний вплив тривалої АГ та хронічної гіпоксії на функціональний стан нефронів.

Ізольований перебіг ГХ та ХОЗЛ супроводжується достовірним порушенням депураційної, гломерулярної та тубулярної функцій нирок, що проявляється зниженням ШКФ, зростанням АУ та  $\beta$ 2-МГУ. Водночас коморбідний перебіг ГХ і ХОЗЛ асоціюється з максимальними відсотковими відхиленнями всіх досліджуваних показників, що свідчить про більш глибоке ураження нефронів та прогресування кардіоренальних порушень.

Вік понад 50 років асоціюється з достовірним погіршенням депураційної функції нирок і прогресуванням гломерулярного ушкодження у хворих на ГХ, ХОЗЛ та особливо при їх поєднанні. Коморбідний перебіг ГХ із ХОЗЛ характеризується найбільш вираженим віковим зниженням ШКФ та максимальним зростанням уропротеїнурії, що свідчить про кумулятивний негативний вплив АГ, хронічної гіпоксії та вікових змін на функціональний стан нефронів.

Вік-залежне поглиблення гломерулярної дисфункції підтверджувалося зростанням співвідношення альбумін/креатинін зі  $161,27 \pm 55,37$  мг/г до  $297,91 \pm 28,17$  мг/г, що відповідало збільшенню на 84,73% ( $p < 0,05$ ), а також різким підвищенням індексу гломерулярної проникності з  $1,51 \pm 0,75$  мг/л до  $3,88 \pm 0,34$  мг/л, тобто в 2,7 рази ( $p < 0,05$ ).

Гендерні особливості функціонального стану нирок проявляються переважно у вигляді більш збереженої депураційної функції у жінок при ізольованому перебігу ГХ та ХОЗЛ, причому при коморбідному перебігу у жінок фіксується більш виражене зниження гломерулярної фільтрації, що може свідчити про підвищену чутливість нефронів до поєданого впливу АГ та хронічної гіпоксії, але у чоловіків відзначено фізіологічно більшу екскрецію уропротеїнів із сечею, незалежно від когорти та нозології.

Ступінь бронхообструкції при ХОЗЛ асоційований, згідно отриманих даних, із достовірним погіршенням депураційної функції нирок, зниженням гломерулярної фільтрації та різким зростанням уропротеїнурії: найбільш виражені



відсоткові зміни характерні для пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ із GOLD 3, тоді як за умов ГХ у поєднанні з ХОЗЛ ниркові порушення мають помірний, але більш системний характер.

Прогресування АГ супроводжується достовірним зростанням маркерів клубочкового ушкодження, причому найбільш виражені відсоткові зміни характерні для екскреції альбуміну, співвідношення альбумін/креатинін та індексу гломерулярної проникності, що свідчить про прогресуюче ураження нефронів, особливо за умов коморбідного перебігу ГХ та ХОЗЛ.

Збільшення тривалості ГХ асоціюється зі статистично значущим прогресуванням депураційної недостатності нирок і різким посиленням гломерулярного ушкодження, що проявляється зниженням ШКФ та експоненціальним зростанням уропротеїнурії.

Збільшення тривалості ХОЗЛ понад 5 років у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ також асоціюється з достовірним зниженням депураційної функції нирок і прогресуванням гломерулярного та тубулярного ушкодження, що проявляється зменшенням ШКФ і кліренсу креатиніну на тлі зростання екскреції альбуміну та  $\beta_2$ -мікроглобуліну.

Отримані дані свідчать про більш виражений кумулятивний негативний вплив тривалого перебігу ХОЗЛ на функціональний стан нефронів за умов поєднаної серцево-легеневої патології, ніж при ізольованому перебігу кожного захворювання, що свідчить про взаємопотенціюючий синергічний вплив системного запалення, гіпоксії, фіброзу та ендотеліальної дисфункції на формування нефропатії при коморбідній кардіопульмональній патології.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях дисертанта [206, 208, 209, 211, 215].



## РОЗДІЛ 6

### ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСПРЕСІЇ ЦИТОКІНІВ В ПРОЦЕСІ ФОРМУВАННЯ НИРКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНІМ ПЕРЕБІГОМ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

#### 6.1 Особливості змін профілю експресії інтерлейкіну-1 $\beta$ та трансформуючого фактору росту $\beta$ 1 у досліджуваних клінічних групах

В останні роки все більше уваги приділяється патогенетичній ролі імунозапальних механізмів у формуванні та прогресуванні різних захворювань, включаючи і ренальну патологію. Нирки знаходяться в щільному функціональному патофізіологічному зв'язку з системними інфламаторними процесами, ендотеліальною дисфункцією, механізмами ауторегуляції регіонарного та системного кровотоку і т.д.. У зв'язку з цим, вивчення порушень стану цитокінового балансу має особливу значущість як потенційний механізм формування порушень ниркової функції, в тому числі на субклінічних етапах, і, особливо, у осіб із коморбідністю з запальними нозологіями. Враховуючи цю актуальність, в представленому розділі роботи ми дослідили особливості експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 залежно від демографічних та клінічних особливостей при монопатологіях (ХОЗЛ / ГХ) та їх коморбідному перебігу.

Проаналізуємо характер та спрямованість змін кількісної характеристики сироваткового рівня ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 в обстежених осіб, які відображені у табл. 6.1.

Оцінка характеру і спрямованості змін сироваткових рівнів ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 згідно даних табл. 6.1 та 6.2, свідчила, що у хворих на ГХ відзначалося достовірне підвищення концентрації ІЛ-1 $\beta$  до  $7,14 \pm 0,56$  ( $6,02-8,25$ ) пг/мл, що виявилось на 232,09% більше значень практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів з ХОЗЛ рівень експресії ІЛ-1 $\beta$  був достовірно ще вищим і досягав  $9,67 \pm 0,52$  ( $8,64-10,71$ ) пг/мл, перевищуючи контрольні значення на 349,77% ( $p < 0,05$ ) та достовірно перевищуючи показники групи хворих на ГХ ( $p < 0,05$ ).



Таблиця 6.1 – Профіль експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у досліджуваних клінічних когортах,  $M \pm m$  (95% СІ)

Показник, од. виміру	Групи хворих			Практично здорові особи (N=20)
	Хворі на ГХ (N=30)	Хворі з ХОЗЛ (N=30)	Хворі на ГХ на тлі ХОЗЛ (N=60)	
	1	2	3	
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	7,14 $\pm$ 0,56(6,02-8,25)*	9,67 $\pm$ 0,52(8,64-10,71)* <sup>§</sup>	15,55 $\pm$ 0,45(14,66-16,44)* <sup>#</sup> <sup>§</sup>	2,15 $\pm$ 0,07(2,02-2,28)
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	203,75 $\pm$ 24,75(154,25-253,25)*	127,79 $\pm$ 18,3(91,19-164,4)* <sup>§</sup>	297,07 $\pm$ 14,77(267,53-326,62)* <sup>#</sup> <sup>§</sup>	27,69 $\pm$ 2,15(23,39-32)

Примітки: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з контрольною групою (практично здорові особи);  
<sup>#</sup> –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою із монопатологією (ХОЗЛ);  
<sup>§</sup> –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою із монопатологією (ГХ).

Динаміка змін показників, які відображають ступінь експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у відповідних когортах продемонстрована у табл. 6.2.

Таблиця 6.2 – Відсоткові відмінності показників, які характеризують особливості експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 в обстежених групах осіб

Показники	Порівнювальні вибірки, % відмінностей					
	ГХ vs здорові	ХОЗЛ vs здорові	ГХ+ХОЗЛ vs здорові	ГХ vs ХОЗЛ	ГХ+ХОЗЛ vs ГХ	ГХ+ХОЗЛ vs ХОЗЛ
ІЛ-1 $\beta$	232,09%	349,77%	623,26%	-26,16%	117,79%	60,81%
ТФР- $\beta$ 1	635,83%	361,50%	972,84%	59,44%	45,80%	132,47%

Найбільш виражена активація проінфламаторної відповіді спостерігалася у пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ, у яких концентрація ІЛ-1 $\beta$  становила 15,55 $\pm$ 0,45 пг/мл. Це відповідало підвищенню на 623,26% відносно здорових осіб ( $p < 0,05$ ), було достовірно вищим порівняно з групами монопатології ( $p < 0,05$ ) та на 117,79% перевищувало рівень у хворих на ГХ, і на 60,81% — у пацієнтів з ХОЗЛ. У хворих на ГХ також відзначалося достовірне підвищення



концентрації ТФР- $\beta$ 1 до  $203,75 \pm 24,75$  нг/мл ( $154,25$ – $253,25$ ), що відповідало зростанню на  $635,83\%$  порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). У осіб із ХОЗЛ рівень ТФР- $\beta$ 1 також був достовірно вищим —  $127,79 \pm 18,30$  нг/мл, що перевищувало контрольні значення на  $361,50\%$  ( $p < 0,05$ ), однак було достовірно нижчим, ніж у групі хворих на ГХ ( $p < 0,05$ ). Максимальні значення ТФР- $\beta$ 1 зафіксовано у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, де його рівень досягав  $297,07 \pm 14,77$  нг/мл ( $267,53$ – $326,62$ ). Це відповідало зростанню на  $972,84\%$  відносно практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ), на  $45,80\%$  — порівняно з групою ГХ та на  $132,47\%$  — порівняно з групою ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ). Отримані результати свідчать, що у хворих на ГХ та ХОЗЛ має місце достовірна активація як прозапальної (ІЛ- $1\beta$ ), так і профібротичної (ТФР- $\beta$ 1) ланок імунної відповіді. Найбільш виражені порушення метаболізму цих цитокінів реєструються за умов коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ, що вказує на синергічний ефект АГ та хронічного запалення/гіпоксії у формуванні системного запально-фібротичного фенотипу, потенційно залученого до формування нефропатії.

Далі проаналізуємо зміни параметрів, що висвітлюють особливості рівня експресії ІЛ- $1\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від біологічного віку хворих, які показані у табл. 6.3.

У хворих на ГХ виявлено чітку вікову залежність інтенсивності експресії обох досліджуваних цитокінів. Так, у пацієнтів віком понад 50 років рівень ІЛ- $1\beta$  становив  $8,11 \pm 0,72$  (95% СІ:  $6,67$ – $9,55$ ) пг/мл, що було достовірно вищим порівняно з підгрупою молодше 50 років —  $5,20 \pm 0,42$  (95% СІ:  $4,36$ – $6,03$ ) пг/мл, із приростом на  $55,96\%$  ( $p < 0,05$ ). Відповідна, але більш виражена тенденція спостерігалася щодо динаміки ТФР- $\beta$ 1. Так, у пацієнтів старшої вікової групи його концентрація зростала до  $255,44 \pm 28,55$  (95% СІ:  $198,34$ – $312,53$ ) нг/мл, тоді як у хворих віком до 50 років вона становила  $100,38 \pm 26,45$  (95% СІ:  $47,48$ – $153,29$ ) нг/мл, що відповідало збільшенню на  $154,47\%$  ( $p < 0,05$ ). У групі пацієнтів з ХОЗЛ вікові відмінності мали вибіркового характеру. Для ІЛ- $1\beta$  достовірних відмінностей між віковими підгрупами не було виявлено.



Таблиця 6.3 – Інтенсивність експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 в залежності від віку пацієнтів, М $\pm$ m (95% СІ)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	< 50 років	> 50 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	5,2 $\pm$ 0,42(4,36-6,03)	8,11 $\pm$ 0,72(6,67-9,55)*	7,14 $\pm$ 0,56(6,02-8,25)	55,96%
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	100,38 $\pm$ 26,45(47,48-153,29)	255,44 $\pm$ 28,55(198,34-312,53)*	203,75 $\pm$ 24,75(154,25-253,25)	154,47%
Пацієнти з ХОЗЛ				
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	9,24 $\pm$ 0,48(8,28-10,2)	10,41 $\pm$ 1,15(8,12-12,7)	9,67 $\pm$ 0,52(8,64-10,71)	12,66%
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	100,27 $\pm$ 20,19(59,9-140,65)	175,32 $\pm$ 32,02(111,27-239,37)*	127,79 $\pm$ 18,3(91,19-164,4)	74,85%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	12,47 $\pm$ 1,11(10,24-14,7)	16,32 $\pm$ 0,42(15,48-17,16)*	15,55 $\pm$ 0,45(14,66-16,44)	30,87%
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	188,04 $\pm$ 37,34(113,37-262,72)	324,33 $\pm$ 13,48(297,36-351,29)*	297,07 $\pm$ 14,77(267,53-326,62)	72,48%
Примітка: * – p<0,05 при порівнянні з підгрупою пацієнтів відповідної патології молодше 50 років.				

Водночас рівень ТФР- $\beta$ 1 у пацієнтів віком понад 50 років був достовірно вищим і становив 175,32 $\pm$ 32,02 (95% СІ: 111,27–239,37) нг/мл, тоді як у молодшій віковій підгрупі — 100,27 $\pm$ 20,19 (95% СІ: 59,90–140,65) нг/мл, що відповідало зростанню на 74,85% (p<0,05). Отримані дані свідчать про вікове посилення профібротичної відповіді навіть за відсутності суттєвого наростання прозапального компоненту. У групі з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ вікові відмінності метаболізму цитокінів зберігалися, однак їх відносна вираженість була меншою порівняно з ізольованою ГХ. Зокрема, концентрація ІЛ-1 $\beta$  у пацієнтів віком понад 50 років досягала 16,32 $\pm$ 0,42 (95% СІ: 15,48–17,16) пг/мл, тоді як у підгрупі молодше 50 років — 12,47 $\pm$ 1,11 (95% СІ: 10,24–14,70) пг/мл, що відповідало зростанню на 30,87% (p<0,05). Рівень експресії ТФР- $\beta$ 1 також був статистично значно вищим у старшій віковій підгрупі — (95% СІ: 297,36–351,29) 324,33 $\pm$ 13,48



нг/мл проти (95% СІ: 113,37–262,72)  $188,04 \pm 37,34$  нг/мл, із приростом на 72,48% ( $p < 0,05$ ). Варто відзначити, що відносна вікова елевація досліджуваних показників у групі коморбідності ГХ+ХОЗЛ була дещо меншою, ніж при ізольованій ГХ. Це, ймовірно, пов'язано з досягненням близьких до максимальних значень експресії цитокінів при даній патології або виснаженням компенсаторних можливостей запально-фібротичної відповіді за умов тривалого поєднаного перебігу АГ та ХОЗЛ. Резюмуючи, можна зазначити, що вік понад 50 років асоціюється з статистично достовірним посиленням експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1, найбільш вираженим при ізольованій ГХ. За умов коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ вікові відмінності зберігаються, однак характеризуються меншою амплітудою, що відображає формування стану цитокінового “плато” або обмеження подальшого наростання біомаркерів.

Клінічно значущих гендерних відмінностей в тренді змін експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у досліджуваних групах пацієнтів не виявлено, у зв'язку з чим подальший аналіз проводили без стратифікації за статтю.

Особливості метаболізму ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня бронхообструкції при ХОЗЛ наведено у табл. 6.4.

Оцінка змін експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 залежно від виразності бронхообструкції при ХОЗЛ показала, що у осіб з ХОЗЛ прогресування бронхообструктивного процесу до GOLD 3 супроводжувалося статистично достовірним посиленням системної запальної та профібротичної відповіді.

Зокрема, рівень ІЛ-1 $\beta$  при GOLD 3 зростав до  $11,42 \pm 0,67$  (95% СІ: 10,09–12,76) пг/мл, порівняно з  $8,50 \pm 0,61$  (95% СІ: 7,29–9,72) пг/мл при GOLD 2, що відповідало приросту на 14,59% ( $p < 0,05$ ). Схожу, але значно більш виражену динаміку зафіксовано для рівня ТФР- $\beta$ 1: його концентрація при GOLD 3 досягала  $215,55 \pm 22,01$  (95% СІ: 171,54–259,56) нг/мл, тоді як при GOLD 2 становила  $69,29 \pm 15,50$  (95% СІ: 38,29–100,28) нг/мл, що свідчить про різке посилення профібротичної активності при зростанні тяжкості ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ) і відповідає деяким науковим даним.



Таблиця 6.4 – Профіль змін експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня бронхообструкції ХОЗЛ (GOLD, 2024),  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% -різниця 2 vs 1
	GOLD 2	GOLD 3	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ХОЗЛ				
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	8,5 $\pm$ 0,61(7,29-9,72)	11,42 $\pm$ 0,67(10,09-12,76)*	9,67 $\pm$ 0,52(8,64-10,71)	14,59%
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	69,29 $\pm$ 15,5(38,29-100,28)	215,55 $\pm$ 22,01(171,54-259,56)*	127,79 $\pm$ 18,3(91,19-164,4)	27,26%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	13,46 $\pm$ 0,73(11,99-14,93)	17,57 $\pm$ 0,46(16,65-18,49)*	15,55 $\pm$ 0,45(14,66-16,44)	30,53%
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	260,39 $\pm$ 23,53(213,34-307,45)	331,38 $\pm$ 16,31(298,76-364,01)*	297,07 $\pm$ 14,77(267,53-326,62)	27,26%
Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології з GOLD 2.				

У групі пацієнтів з ГХ у поєднанні з ХОЗЛ також спостерігалось достовірне підвищення рівнів обох цитокінів при переході до GOLD 3, однак відносна величина змін була меншою, ніж у хворих з ізольованим ХОЗЛ. Так, концентрація ІЛ-1 $\beta$  зростала з 13,46 $\pm$ 0,73 (95% CI: 11,99–14,93) пг/мл при GOLD 2 до 17,57 $\pm$ 0,46 (95% CI: 16,65–18,49) пг/мл при GOLD 3, що відповідало приросту на 30,53% ( $p < 0,05$ ). Концентрація ТФР- $\beta$ 1 у коморбідній групі підвищувалася з 260,39 $\pm$ 23,53 (95% CI: 213,34–307,45) нг/мл до 331,38 $\pm$ 16,31 (95% CI: 298,76–364,01) нг/мл ( $p < 0,05$ ), однак подальша елевація була обмеженою порівняно з монопатологією ГХ, що, ймовірно, відображає досягнення близьких до максимальних рівнів експресії або виснаження компенсаторних можливостей цитокінової відповіді за умов тривалого коморбідного перебігу. Узагальнюючи, можна відзначити, що наростання бронхообструктивних порушень при ХОЗЛ до GOLD 3 асоціюється з достовірною активацією як проінфламаторної, так і профібротичної ланок імунної відповіді. Водночас за наявності коморбідності з ГХ інтенсивність подальшого



зростання рівнів цитокінів зменшується, що формує феномен цитокінового “плато” на тлі вже високого базального рівня системного запалення.

Динаміка рівня експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня АГ при ГХ та при коморбідній патології показана у табл. 6.5.

Таблиця 6.5 – Профіль активності експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня АГ, М $\pm$ m (95% СІ)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	АГ 2 ступеня	АГ 3 ступеня	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	6,73 $\pm$ 1,07(4,6-8,87)	7,2 $\pm$ 0,63(5,95-8,45)	7,14 $\pm$ 0,56(6,02-8,25)	6,98%
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	149,75 $\pm$ 74,7(10,36-299,15)	254,37 $\pm$ 26,77(200,82-307,91)*	203,75 $\pm$ 24,75(154,25-253,25)	69,86%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	14,96 $\pm$ 0,87(13,22-16,7) <sup>#</sup>	15,84 $\pm$ 0,51(14,83-16,86) <sup>#</sup>	15,55 $\pm$ 0,45(14,66-16,44)	5,88%
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	256,96 $\pm$ 28,05(200,86-303,07)	322,13 $\pm$ 16,91(288,3-355,95)* <sup>#</sup>	297,07 $\pm$ 14,77(267,53-326,62)	25,36%
Примітка: * – p<0,05 при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології з АГ II ступеню <sup>#</sup> – p<0,05 при порівнянні з групою пацієнтів із ГХ відповідної тривалості захворювання				

При прогресуванні АГ від АГ 2 до АГ 3 ступеня у пацієнтів з ГХ зміни експресії цитокінів мали вибірковий характер. Так, рівень ІЛ-1 $\beta$  при АГ 3 ступеня становив 7,20 $\pm$ 0,63 (95% СІ: 5,95–8,45) пг/мл, що лише незначно перевищувало показник при АГ 2 ступеня – 6,73 $\pm$ 1,07 (95% СІ: 4,60–8,87) пг/мл, без досягнення статистичної значущості (p>0,05). Відносна різниця між підгрупами становила 6,98%, що свідчить про відсутність суттєвого посилення прозапальної активації на цьому етапі прогресування ГХ. Натомість для ТФР- $\beta$ 1 виявлено чітку залежність від ступеня АГ. При АГ 3 ступеня його концентрація достовірно зростала до 254,37 $\pm$ 26,77 (95% СІ: 200,82–307,91) нг/мл порівняно з 149,75 $\pm$ 74,70 (95% СІ: 10,36–299,15) нг/мл при АГ 2 ступеня, що відповідало збільшенню на 69,86%



( $p < 0,05$ ). Отримані дані вказують на активацію профібротичних механізмів уже на стадії більш тяжкої АГ навіть за відсутності істотного наростання прозапального сигналу.

У групі пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ підвищення ступеня АГ супроводжувалося менш вираженими відносними змінами експресії цитокінів. Концентрація ІЛ-1 $\beta$  при АГ 3 ступеня становила  $15,84 \pm 0,51$  (95% СІ: 14,83–16,86) пг/мл, тоді як при АГ 2 ступеня —  $14,96 \pm 0,87$  (95% СІ: 13,22–16,70) пг/мл, без досягнення статистичної значущості; відносна різниця між підгрупами становила 5,88% ( $p > 0,05$ ). Водночас для ТФР- $\beta 1$  збережено достовірну залежність від ступеня АГ. При АГ 3 ступеня його рівень зростав до  $322,13 \pm 16,91$  (95% СІ: 288,30–355,95) нг/мл, що було достовірно вище порівняно з  $256,96 \pm 28,05$  (95% СІ: 200,86–303,07) нг/мл при АГ 2 ступеня та відповідало приросту на 25,36% ( $p < 0,05$ ). Варто підкреслити, що відносне зростання ТФР- $\beta 1$  у коморбідній групі було суттєво меншим, ніж у пацієнтів з ізольованою ГХ, що, ймовірно, відображає досягнення високого базального рівня профібротичної активності або обмеження подальшого наростання експресії цитокінів внаслідок виснаження компенсаторних механізмів за умов тривалого поєданого перебігу АГ та ХОЗЛ.

При дефініції міжгрупових розбіжностей при монопатології та коморбідності залежно від ступеня АГ, виявилось, що у пацієнтів з АГ 2 ступеню наявність коморбідності супроводжувалася простою тенденцією до підвищення концентрацій досліджуваних показників порівняно з групою ГХ ( $p > 0,05$ ). Але у осіб із підгрупи АГ 3 ступеню, і рівень експресії ІЛ-1 $\beta$  і показник ТФР- $\beta 1$  були статистично значно вище, ніж у осіб із низькими показниками офісних значень АГ (у 2,2 рази та 26,64% при  $p < 0,05$  для обох випадках, відповідно).

Таким чином, прогресування АГ достовірно асоціюється передусім з активацією профібротичної ланки імунної відповіді, що проявляється зростанням рівнів ТФР- $\beta 1$ , тоді як зміни експресії ІЛ-1 $\beta$  мають обмежений характер. Менша вираженість відносних змін експресії цитокінів у пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ, імовірно, зумовлена поєднанням досягнення високого базального рівня профібротичної активності та виснаження компенсаторних



механізмів, а також активацією негативних зворотних зв'язків у ТФР- $\beta$ 1-залежних сигнальних шляхах, фенотиповою стабілізацією клітин-мішеней, порушенням ендотеліального резерву, перерозподілом запальної активності з системного у локальний тканинний компартмент і зростанням ролі альтернативних, нецитокінових механізмів фіброгенезу за умов тривалого поєданого перебігу патологій. Дослідження профілю експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у відповідних досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ГХ наведено у табл. 6.6.

Таблиця 6.6 – Рівень експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у відповідних досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ГХ,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% -різниця 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	5,67 $\pm$ 0,82(4,03-7,31)	7,43 $\pm$ 0,64(6,16-8,71)*	7,14 $\pm$ 0,56(6,02-8,25)	31,04%
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	126,94 $\pm$ 55,09(16,76-237,12)	219,11 $\pm$ 26,98(165,15-273,08)*	203,75 $\pm$ 24,75(154,25-253,25)	72,61%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	14,19 $\pm$ 0,85(12,5-15,89)	16,39 $\pm$ 0,45(15,49-17,29)	15,55 $\pm$ 0,45(14,66-16,44)	15,50%
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	256,19 $\pm$ 27,45(201,3-311,08) <sup>#</sup>	322,49 $\pm$ 15,71(291,06-353,91)* <sup>#</sup>	297,07 $\pm$ 14,77(267,53-326,62)	25,88%
Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології з тривалістю ГХ менше 5 років.				
<sup>#</sup> – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів із ГХ відповідної тривалості захворювання				

У пацієнтів з ГХ збільшення тривалості захворювання понад 5 років супроводжувалося достовірним посиленням як проінфламаторної, так і профібротичної активності: показник ІЛ-1 $\beta$  зростав з 5,67 $\pm$ 0,82 (95% CI: 4,03–7,31) пг/мл до 7,43 $\pm$ 0,64 (95% CI: 6,16–8,71) пг/мл при дебюті захворювання більше 5 років тому ( $\Delta$  31,04% ( $p < 0,05$ )). Аналогічно концентрація ТФР- $\beta$ 1 достовірно підвищувалася з 126,94 $\pm$ 55,09 (95% CI: 16,76–237,12) нг/мл до 219,11 $\pm$ 26,98 (95%



СІ: 165,15–273,08) нг/мл, що відповідало приросту на 72,61% ( $p < 0,05$ ). В той же час у пацієнтів з ГХ на тлі ХОЗЛ подовження тривалості АГ асоціювалося з менш вираженими змінами експресії цитокінів. Зокрема, рівень ІЛ-1 $\beta$  підвищувався з 14,19 $\pm$ 0,85 (95% СІ: 12,50–15,89) пг/мл до 16,39 $\pm$ 0,45 (95% СІ: 15,49–17,29) пг/мл, однак відносна різниця становила лише 15,50% і не досягала статистичної значущості. Водночас для ТФР- $\beta$ 1 зберігалася достовірна залежність від тривалості ГХ: його рівень зростав з 256,19 $\pm$ 27,45 (95% СІ: 201,30–311,08) нг/мл до 322,49 $\pm$ 15,71 (95% СІ: 291,06–353,91) нг/мл, що відповідало приросту на 25,88% ( $p < 0,05$ ). Таким чином, збільшення тривалості ГХ понад 5 років супроводжується істотним зростанням експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 при ізольованій ГХ, тоді як за умов коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ відносна амплітуда цитокінових змін є відносно меншою, але значно більшою в абсолютних значеннях.

Співставлення у підгрупі з тривалістю ГХ до 5 років свідчило, що у пацієнтів з коротким анамнезом АГ наявність коморбідності з ХОЗЛ супроводжувалася достовірно вищими концентраціями ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 порівняно з монопатологією ГХ. Зокрема, концентрація ІЛ-1 $\beta$  у групі коморбідності перевищувала відповідні показники при ізольованій ГХ на 150,26% ( $p < 0,05$ ), тоді як рівень ТФР- $\beta$ 1 був вищим на 101,82% ( $p < 0,05$ ). Оцінка різниці у підгрупі з тривалістю ГХ понад 5 років вказувала, що при наявності АГ  $> 5$  років рівні експресії обох цитокінів також залишалися статистично вищими у групі з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ, однак амплітуда міжгрупових відмінностей була меншою. Так, концентрація ІЛ-1 $\beta$  у коморбідній групі перевищувала показники при монопатології на 120,59% ( $p < 0,05$ ), тоді як рівень ТФР- $\beta$ 1 – на 47,18% ( $p < 0,05$ ).

Резюмуючи, можна відзначити, що поєднання ГХ з ХОЗЛ асоціюється з достовірно вищими концентраціями ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 незалежно від тривалості АГ, однак максимальна відносна різниця між моно- та коморбідним перебігом спостерігається у пацієнтів із тривалістю захворювання до 5 років, тоді як при більш тривалому перебігу відносні міжгрупові відмінності частково згладжуються, що узгоджується з формуванням стану високої базальної інфламаторно-профібротичної активності.



Характеристика параметрів, що відображають стан метаболізму ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у відповідних досліджуваних групах хворих в залежності від тривалості ХОЗЛ, продемонстрована у табл. 6.7.

У хворих із ХОЗЛ збільшення тривалості захворювання понад 5 років супроводжувалося достовірним зростанням концентрацій обох цитокінів. Зокрема, експресія ІЛ-1 $\beta$  у підгрупі з тривалістю ХОЗЛ понад 5 років була вищою на 23,07% порівняно з пацієнтами зі стажем захворювання до 5 років ( $p < 0,05$ ). Аналогічно, концентрація ТФР- $\beta$ 1 достовірно зростала на 90,66% ( $p < 0,05$ ), що свідчить про суттєве посилення профібротичної активності при тривалому перебігу ХОЗЛ.

Таблиця 6.7 – Інтенсивність експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у відповідних досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ХОЗЛ,  $M \pm m$  (95% СІ)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	Взагалі по групі хворих	
Пацієнти з ХОЗЛ				
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	8,67 $\pm$ 0,63(7,41-9,93)	10,67 $\pm$ 0,76(9,16-12,18)*	9,67 $\pm$ 0,52(8,64-10,71)	23,07%
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	87,93 $\pm$ 21,49(44,96-130,9)	167,65 $\pm$ 26,44(114,76-220,54)*	127,79 $\pm$ 18,3(91,19-164,4)	90,66%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	9,95 $\pm$ 1,15(7,65-12,24)	16,17 $\pm$ 0,40(15,38-16,97)*#	15,55 $\pm$ 0,45(14,66-16,44)	62,51%
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	101,01 $\pm$ 5,08(90,85-111,15)	318,86 $\pm$ 13,42(292,02-345,7)*#	297,07 $\pm$ 14,77(267,53-326,62)	215,67%
Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології з тривалістю ХОЗЛ менше 5 років. # – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів із ХОЗЛ відповідної тривалості захворювання				

Це може пояснюватися даними, що й сама легенева гіпертензія та венонний застій, які мають місце при ХОЗЛ, посилюють продукцію цитокінів. У пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ вплив тривалості ХОЗЛ на цитокіновий профіль був значно більш вираженим. Так, при тривалості ХОЗЛ понад 5 років концентрація ІЛ-1 $\beta$  достовірно перевищувала показники підгрупи до 5 років на 62,51% ( $p < 0,05$ ).



Найбільші відносні зміни зафіксовано для ТФР- $\beta$ 1, експресія якого у пацієнтів зі стажем ХОЗЛ понад 5 років була вищою на 215,67% порівняно з пацієнтами з коротшою тривалістю захворювання ( $p < 0,05$ ), що відображає різке посилення профібротичної спрямованості імунної відповіді за умов тривалої коморбідності. При оцінці міжгрупових відмінностей при монопатології та за умов коморбідності залежно від тривалості ХОЗЛ, виявилось, що у пацієнтів із тривалістю бронхолегеневої патології  $< 5$  років наявність коморбідності супроводжувалася тенденцією до підвищення концентрацій досліджуваних показників порівняно з групою ХОЗЛ (р.н.д.,  $p > 0,05$ ). Зокрема, концентрація ІЛ-1 $\beta$  у коморбідній групі була вищою на 14,76%, а рівень ТФР- $\beta$ 1 перевищував відповідні показники при ізольованій патології на 14,88%. Отримані дані свідчать про співставну активність системної запально-профібротичної активності на ранніх етапах незалежно від фактору коморбідності. В той же час, у пацієнтів із тривалістю захворювання понад 5 років міжгрупові відмінності між монопатологією та коморбідністю зберігалися і були більш вагомими і статистично значущими. Так, концентрація ІЛ-1 $\beta$  у коморбідній групі статистично достовірно перевищувала відповідні показники при ХОЗЛ на 51,55% ( $p < 0,05$ ), тоді різниця рівнів ТФР- $\beta$ 1 була ще більшою ( $\Delta$  90,19% ( $p < 0,01$ )).

Таким чином, збільшення тривалості ХОЗЛ понад 5 років асоціюється з достовірним зростанням експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 як при ізольованому ХОЗЛ, так і за умов його поєднання з ГХ. Водночас амплітуда відносних змін є значно більшою у коморбідній групі, особливо щодо ТФР- $\beta$ 1, що свідчить про кумулятивний вплив тривалої бронхолегеневої патології та кардіоваскулярних змін при ГХ на формування ренальної дисфункції. Рівень циркулюючого прозапального цитокіну ІЛ-1 $\beta$  у більшій мірі асоційований з тривалістю ХОЗЛ, ніж з тривалістю ГХ, що зумовлено системним характером запалення при ХОЗЛ, кумулятивним впливом гіпоксемії та частих загострень, наявністю легеневої гіпертензії та венозного застою.

Далі ми проаналізували динаміку змін параметрів, що відображають стан метаболізму ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у пацієнтів з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ в залежності



від наявності МАУ, показника, що адекватно характеризує ступінь ураження нирок, як органу-мішені (табл. 6.8).

Подальший аналіз засвідчив, що наявність МАУ у пацієнтів з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ асоціюється з достовірним посиленням як прозапальної, так і профібротичної активності. Зокрема, у хворих із верифікованою МАУ концентрація ІЛ-1 $\beta$  була вищою на 37,0% порівняно з пацієнтами без МАУ ( $p < 0,01$ ), що відображає активацію системної запальної відповіді на тлі ураження нирок як органу-мішені.

Таблиця 6.8 – Інтенсивність експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у пацієнтів з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ в залежності від наявності МАУ,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	МАУ відсутня	МАУ наявна	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	12,35 $\pm$ 0,91(10,54-14,17)	16,92 $\pm$ 0,33(16,26-17,58)*	15,55 $\pm$ 0,45(14,66-16,44)	37,00%
ТФР- $\beta$ 1, нг/мл	173,34 $\pm$ 28,12(117,1-229,58)	350,1 $\pm$ 8,91(332,27-367,93)**	297,07 $\pm$ 14,77(267,53-326,62)	101,97%
Примітка: * – $p < 0,01$ при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології без МАУ. ** – $p < 0,001$ при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології без МАУ				

Ще більш виражені відносні зміни виявлено щодо ТФР- $\beta$ 1: за наявності МАУ його експресія достовірно перевищувала відповідні показники у пацієнтів без МАУ на 101,97% ( $p < 0,001$ ). Таке дворазове зростання свідчить про різке посилення профібротичної спрямованості імунної відповіді у хворих з ознаками гломерулярного ушкодження. Таким чином, МАУ виступає важливим клініко-патогенетичним маркером, асоційованим із суттєвим зростанням експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1, що підтверджує тісний зв'язок між активністю запально-фібротичних процесів та формуванням ренальної дисфункції за умов коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ.



## **6.2 Взаємозв'язок змін якості життя та параметрів функціонального стану нирок при гіпертонічній хворобі у коморбідності із хронічним обструктивним захворюванням легень**

Проведений кореляційний аналіз (Pearson) дозволив виявити системні взаємозв'язки між показниками ниркової функції, маркерами запалення та профібротичної активності, а також параметрами якості життя за шкалами SF-36 та SGRQ. Статистично значущі коефіцієнти відображають наявність стійких функціональних асоціацій між досліджуваними змінними.

Кореляційна матриця показників функціонального стану нирок та параметрів якості життя (за анкетами SF-36 та SGRQ) наведена у табл. 6.9.

Згідно отриманих даних, було показано зв'язок показників фільтраційної функції нирок з якістю життя (за SF-36): ШКФ за СКД-EPI показала стійкі позитивні кореляційні зв'язки практично з усіма шкалами SF-36: фізичне самопочуття ( $r = +0,63$ ,  $p < 0,01$ ), обмеження через фізичне здоров'я ( $r = +0,42$ ,  $p < 0,05$ ), життєздатність ( $r = +0,30$ ,  $p < 0,05$ ), енергійність ( $r = +0,43$ ,  $p < 0,05$ ), психологічне благополуччя ( $r = +0,38$ ,  $p < 0,05$ ), соціальна активність ( $r = +0,48$ ,  $p < 0,05$ ), загальне здоров'я ( $r = +0,51$ ,  $p < 0,05$ ). Наведені дані свідчать, що зниження фільтраційної функції нирок супроводжується погіршенням як фізичного, так і психоемоційного компонентів якості життя. Отже, ШКФ виступає як об'єктивним лабораторним показником, так і одним із маркерів інтегрального соматичного благополуччя пацієнта. Функціональний резерв фільтрації (ФНР) також позитивно корелює з показниками загального здоров'я ( $r = +0,63$ ,  $p < 0,01$ ) та фізичного самопочуття ( $r = +0,25$ ,  $p < 0,05$ ), що показує важливість збереження адаптаційного потенціалу нирок для підтримки задовільного рівня життєдіяльності.

На особливу увагу заслуговують показники ІЛ-1 $\beta$  і ТФР- $\beta$ 1, які демонструють виражені негативні кореляції зі шкалами SF-36. ІЛ-1 $\beta$ : фізичне самопочуття ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,01$ ), загальне здоров'я ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ), психологічне благополуччя ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ), енергійність ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ).



Таблиця 6.9. Кореляційна матриця показників функціонального стану нирок та параметрів якості життя (за анкетами SF-36 та SGRQ).

ШКАЛА	Параметри	ШКФ	ФНР	PI МГ НА	ІЛ-1 $\beta$	ТФР- $\beta$ 1	АУ	МГУ	ІКП
SF-36	Фізичне самопочуття	0,63*	0,25*	-0,20	-0,64*	-0,75*	-0,66*	-0,35*	-0,59*
	Обмеження через фізичне здоров'я	0,42*	0,22	-0,06	-0,47*	-0,58*	-0,44*	-0,23*	-0,40*
	Життєздатність	0,30*	0,19	-0,27*	-0,28*	-0,29*	-0,27	-0,13	-0,14
	Енергійність	0,43*	0,24*	-0,22	-0,37*	-0,52*	-0,42*	-0,20	-0,32*
	Психологічне благополуччя	0,38*	0,17	-0,14	-0,47*	-0,55*	-0,38*	-0,20	-0,27
	Соціальна реалізація	0,48*	0,19	-0,04	-0,31*	-0,53*	-0,50*	-0,22	-0,29*
	Біль	-0,32*	-0,17	0,11	0,39*	0,45*	0,39*	0,27*	0,22
	Загальне здоров'я	0,51*	0,63*	-0,11	-0,50*	-0,59*	-0,56*	-0,28*	-0,37*
SGRQ	Загальний (вплив на якість життя)	-0,73*	-0,76*	0,35*	0,71*	0,85*	0,75*	0,40*	0,62*
	Вираженість респіраторних симптомів	-0,70*	-0,40*	0,20	0,64*	0,82*	0,77*	0,29*	0,50*
	Обмеження фізичної активності	-0,59*	-0,58*	0,19	0,55*	0,63*	0,57*	0,35*	0,53*
	Вплив на психосоціальну сферу	-0,71*	-0,69*	0,26	0,73*	0,86*	0,75*	0,40*	0,62*

Примітка \* – статистична значимість ( $p < 0,05$ ) коефіцієнта кореляції Pearson ( $r$ ).

Для ТФР- $\beta$ 1: фізичне самопочуття ( $r = -0,75$ ,  $p < 0,01$ ), загальне здоров'я ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,01$ ), соціальна активність ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,01$ ), енергійність ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,01$ ). Дані взаємозв'язки свідчать, що посилення системного запалення і профібротичної активації асоціюється зі зниженням суб'єктивного сприйняття здоров'я. Особливо значущим є вплив ТФР- $\beta$ 1 у формуванні хронічної органної дисфункції та астеничного синдрому. Альбумінурія, МГУ та ІКП показали стійкі негативні кореляції зі шкалами фізичного функціонування та загального здоров'я SF-36 ( $r$  від



-0,35 до -0,66,  $p < 0,05$  для всіх пар). Це підтверджує, що навіть субклінічного ушкодження клубочкового апарату нефронів супроводжується зниженням якості життя, ймовірно за рахунок поєднання хронічного запалення, ендотеліальної дисфункції, гіпоксії та ремоделювання МЦР.

Цікаво відзначити позитивну кореляцію показника «Біль» зі значеннями ІЛ- $1\beta$  ( $r = +0,39$ ,  $p < 0,05$ ), ТФР- $\beta 1$  ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ) та АУ ( $r = +0,39$ ,  $p < 0,05$ ), що може відобразити внесок запального компонента у формування больового синдрому та соматичного дискомфорту. Особливо виражені патогенетичні кореляційні зв'язки виявлені між ренальними, запальними показниками та шкалами якості життя при ХОЗЛ (шкала SGRQ). Загальний бал за SGRQ (вплив на якість життя): для ШКФ ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,05$ ), ФНР ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,05$ ), ІЛ- $1\beta$  ( $r = +0,71$ ,  $p < 0,05$ ), ТФР- $\beta 1$  ( $r = +0,85$ ,  $p < 0,05$ ), АУ ( $r = +0,75$ ,  $p < 0,05$ ) ІКП ( $r = +0,62$ ,  $p < 0,05$ ). Дані коефіцієнти вказують на те, що погіршення функції нирок та посилення запальної активності тісно пов'язані з наростанням виразності респіраторної симптоматики та обмеженням життєдіяльності. Особливо сильна кореляція параметра ТФР- $\beta 1$  з більшістю блоків питання згідно SGRQ ( $r$  більше 0,8,  $p < 0,05$ ) підкреслює роль профібротичних процесів як системного механізму, що поєднує легеневе та ниркове ремоделювання. РІ міждольових гілок ниркових судин демонструє помірні кореляції з показниками життєздатності ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,05$ ) та SGRQ: загальний ( $r = +0,35$ ,  $p < 0,05$ ). Це вірогідно, показує потенційний взаємозв'язок внутрішньониркової гемодинаміки із клінічним станом пацієнта, хоча дані зв'язку менш виражені в порівнянні із запальними маркерами.

Отримані дані свідчать про тісний взаємозв'язок порушень фільтраційної функції нирок, активність запального процесу та суб'єктивну оцінку стану здоров'я пацієнтами. Таким чином, кореляційна структура демонструє наявність виражених патофізіологічних зв'язків між запально-профібротичними маркерами та шкалами SGRQ, що підтверджує концепцію системного запального континууму при коморбідному перебігу ГХ на тлі ХОЗЛ. Зниження функції нирок асоціюється з погіршенням як фізичного, так і психосоціального компонентів якості життя, що свідчить про багаторівневий характер патологічного процесу. У пацієнтів з



поєднанням ГХ та ХОЗЛ, порівняно з хворими на ГХ, частіше зустрічаються порушення циркадного ритму АТ за типом «нічної АГ», підвищена варіабельність АТ, величина та швидкість ранкового підйому АТ. У групі пацієнтів з «нічною АГ» достовірно нижча величина ШКФ, вища поширеність ФНР (менше 5%). У коморбідній групі, порівняно з пацієнтами з монопатологією ГХ достовірно збільшується поширеність зниження ШКФ, низького ФНР та рівня АУ. Виявлено достовірні кореляційні взаємодії між показниками ДМАТ, варіабельністю АТ та функціональним станом нирок, що свідчить про наявність об'єктивних кардіоренальних патогенетичних зв'язків у групі пацієнтів з ГХ на тлі супутнього ХОЗЛ.

### **6.3 Оцінка клініко-діагностичного та прогностичного значення порушень експресії інтерлейкіну-1 $\beta$ та трансформуючого фактору росту $\beta$ 1 у пацієнтів із гіпертонічною хворобою на тлі хронічного обструктивного захворювання легень в рамках статистичного моделювання**

Для оцінки прогностичної ролі різних факторів на зміни показника співвідношення альбумін/креатинін (uACR) в разовій порції сечі, як прогностичного маркера формування нефропатії (залежна змінна), ми провели в когорті хворих ГХ+ХОЗЛ множинний регресійний аналіз, застосовуючи стратегію крокового відбору (при цьому розраховували t-критерій та рівень p для оцінки достовірності внеску у результативне рівняння).

У табл. 6.10 наведені кумулятивні результати Ridge-регресії для залежної змінної (співвідношення альбумін/креатинін в разовій порції сечі) в рамках множинного покрокового регресійного аналізу у пацієнтів із ГХ у коморбідності з ХОЗЛ. В рамках статистичного моделювання, побудована модель множинної регресії, яка дозволяє як оцінити вплив кожного з розглянутих факторів на прогресування ренальної дисфункції, так і персонально спрогнозувати апіорний рівень співвідношення альбумін/креатинін сечі із 95% вірогідністю. Важливо відзначити відсутність автокореляції залишків побудованої математичної моделі за допомогою статистики DW-критерію (Durbin–Watson statistic).



Таблиця 6.10 – Зведені результати Ridge-регресії для залежної змінної (співвідношення альбумін/креатинін в разовій порції сечі) в рамках множинного покрокового регресійного аналізу у пацієнтів із ГХ у коморбідності з ХОЗЛ

Параметри	Статистичні показники					
	b	Std.Err. of b	B	Std.Err. of B	t	p-value
Intercept			-203,714	12,7758	-2,33254	0,027086
mMRC	0,05328	0,14456	16,021	43,4713	1,87322	0,07151
Total (вплив на якість життя) за SGRQ	-0,0322	0,25201	-0,376	2,9416	-0,1277	0,89929
Vps ЗС НА	0,02274	0,13143	0,049	0,2819	0,17298	0,86391
ІМТ	0,10958	0,11061	1,316	1,3288	0,99071	0,33031
Вік	0,17189	0,1567	2,0141	0,1196	2,22754	0,03413
Загальне здоров'я за SF-36	0,02567	0,11561	0,466	2,0975	0,22207	0,82587
Зміни стану здоров'я	-0,0544	0,12637	-0,616	1,4308	-0,4306	0,67006
ІЛ-1β	0,37917	0,15098	14,565	1,5869	2,5114	0,01807
ІПГСАТ(доба) ДМАТ	0,04378	0,12587	0,07124	0,0065	2,1395	0,04125
Обмеження через фізичне здоров'я за SF-36	0,15209	0,1669	1,531	1,6797	0,91122	0,36996
ОФВ1	0,14867	0,11941	0,107	0,0859	1,24499	0,22346
Паління, роки	0,1179	0,10596	2,046	1,8386	1,74242	0,09241
Vps /Vd СГ НА	0,00932	0,19894	0,015	0,3212	0,04683	0,96299
САТ	0,2929	0,19811	4,855	0,6949	2,38406	0,02414
СерАТ (доба) за ДМАТ	0,05839	0,22334	0,118	0,4531	0,26143	0,79568
ТФР-β1	0,29743	0,21381	0,15145	0,0142	2,24902	0,03256

При виконанні процедури покрокового множинного регресійного аналізу, було отримано рівняння наступного вигляду ( $R=0,873$ ;  $R^2=0,763$ ,  $R^2_{\text{норм.}}=0,618$ ;  $F=15,29$ ,  $p<0,01$ ):

$$u\text{ACR (мг/г креатиніну)} = 14,565 \times \text{ІЛ-1}\beta + 0,07124 \times \text{ІПГСАТ(доба)} + 4,855 \times \text{САТ} \\ + 0,15145 \times \text{ТФР-}\beta 1 + 2,0141 \times \text{вік хворого} - 203,714,$$

де  $u\text{ACR}$  – співвідношення альбумін/креатинін в разовій порції сечі;  $\text{ІЛ-1}\beta$  – рівень сироваткового  $\text{ІЛ-1}\beta$ ;  $\text{ІПГСАТ(доба)}$  – індекс площі гіпертензії систолічного АТ за добу за даними ДМАТ; САТ – загальний бал згідно опитувальника COPD Assessment Test;  $\text{ТФР-}\beta 1$  – рівень сироваткового  $\text{ТФР-}\beta 1$ ;



Відповідну адекватність взаємозв'язку залежної величини від потенційних предикторів в регресійному рівнянні перевіряли за допомогою F-критерію Fisher, який підтвердив високу якість моделі ( $F=16,74$  при  $p<0,01$ ), а також продемонстрував, що отриманий взаємозв'язок між функцією і незалежними аргументами не випадковий. Високий коефіцієнт детермінації ( $0,76$ ) свідчить про достатнє наближення лінії регресії до даних, а сама формула описує близько  $\frac{3}{4}$  (76%) усієї варіабельності значень  $uACR$  у пацієнтів із ГХ у коморбідності з ХОЗЛ і свідчить про наявність високодостовірного прогнозування ступеня порушень клубочкового апарату нефронів. Показники шкали  $mMRC$  та анамнез паління також здійснювали негативний вплив на  $uACR$ , але не досягали статистичної значущості в рамках даної моделі.

Оцінка середньоквадратичної помилки регресійного рівняння ( $1,86$ ) вказує, що виявлений патогенетичний зв'язок достатньо характерний для дослідження взаємовідносин між змінними і свідчить про точність і якість прогнозування згідно отриманої моделі рівняння. Співставлення регресійних  $\beta$ -коефіцієнтів рівняння демонструє, що співвідношення альбумін/креатинін в сечі прямопропорційно в найбільшому ступені залежить від інтенсивності експресії  $IL-1\beta$  та  $TFR-\beta1$ , ступеня бронхообструкції при ХОЗЛ, ступеня гемодинамічного навантаження та виразності сенільних процесів.

Статистична оцінка стандартизованих  $\beta$ -коефіцієнтів незалежних аргументів багатофакторної регресійної моделі з дослідженням їх вагомості згідно з розрахованим значенням  $t$ -критерію свідчить, що порушення екскреції альбуміну з сечею, яке достовірно відображає прогресування порушення функціонального стану нирок і загальний прогноз хворого, в найбільшій мірі визначається цитокіновим дисбалансом, ступенем гіпербаричного навантаження АГ, вираженістю бронхообструкції при ХОЗЛ та біологічним віком хворих. Причому важливо зазначити, що якщо наявність у моделі  $IL-1\beta$  логічно підтверджується відповідними літературними даними, то поява  $TFR-\beta1$  свідчить про взаємозв'язок фібротичних процесів і порозності гломерулярного фільтру, що призводить до



каналцевих порушень внаслідок процесів протеїнуричного ремоделювання тубулоінтерстицію.

Для виявлення та оцінки структурної організації та інтерпретації характеру взаємозв'язків між рядом клінічних, функціональних та лабораторних показників було проведено ієрархічний кластерний аналіз низки змінних з використанням методу одиночного зв'язку (single linkage) та евклідової метрики відстані у хворих на ГХ на тлі ХОЗЛ категорії G2-G3a (за рівнем ШКФ) та A1-A3 (за ступенем персистоючої АУ) на субклінічному етапі. Передбачали наявність деякої реально існуючої спільності параметрів, які володіють потенційно необхідними і достатніми ознаками, показаннями та властивостями, необхідними для злиття та об'єднання в певні скупчення.

Результати проведеного кластерного аналізу представлені у вигляді горизонтальної дендрограми (рис. 6.1), яка відображає ієрархію поєднання показників залежно від ступеня їхньої подібності.

Трактування отриманої дендрограми здійснювалося традиційно, починаючи з нижніх рівнів ієрархії, що характеризують найбільш тісні взаємозв'язки між показниками, з подальшим аналізом більш високих рівнів, які відображають інтеграцію окремих кластерів у загальну структуру. Це свідчить про формування одного домінуючого кластера, який включає більшість досліджуваних показників, всередині якого чітко виділяються кілька підкластерів, що відображають різні аспекти патогенезу. Така структура вказує не на ізольоване існування окремих блоків, а на єдиний патогенетичний континуум, притаманний коморбідному перебігу ГХ і ХОЗЛ.

В рамках оцінки загальної структури дендрограми можна відзначити наявність формування кількох функціонально неоднорідних, але патофізіологічно взаємопов'язаних кластерів, які різняться за ступенем внутрішньокластерної однорідності та за клінічною спрямованістю.

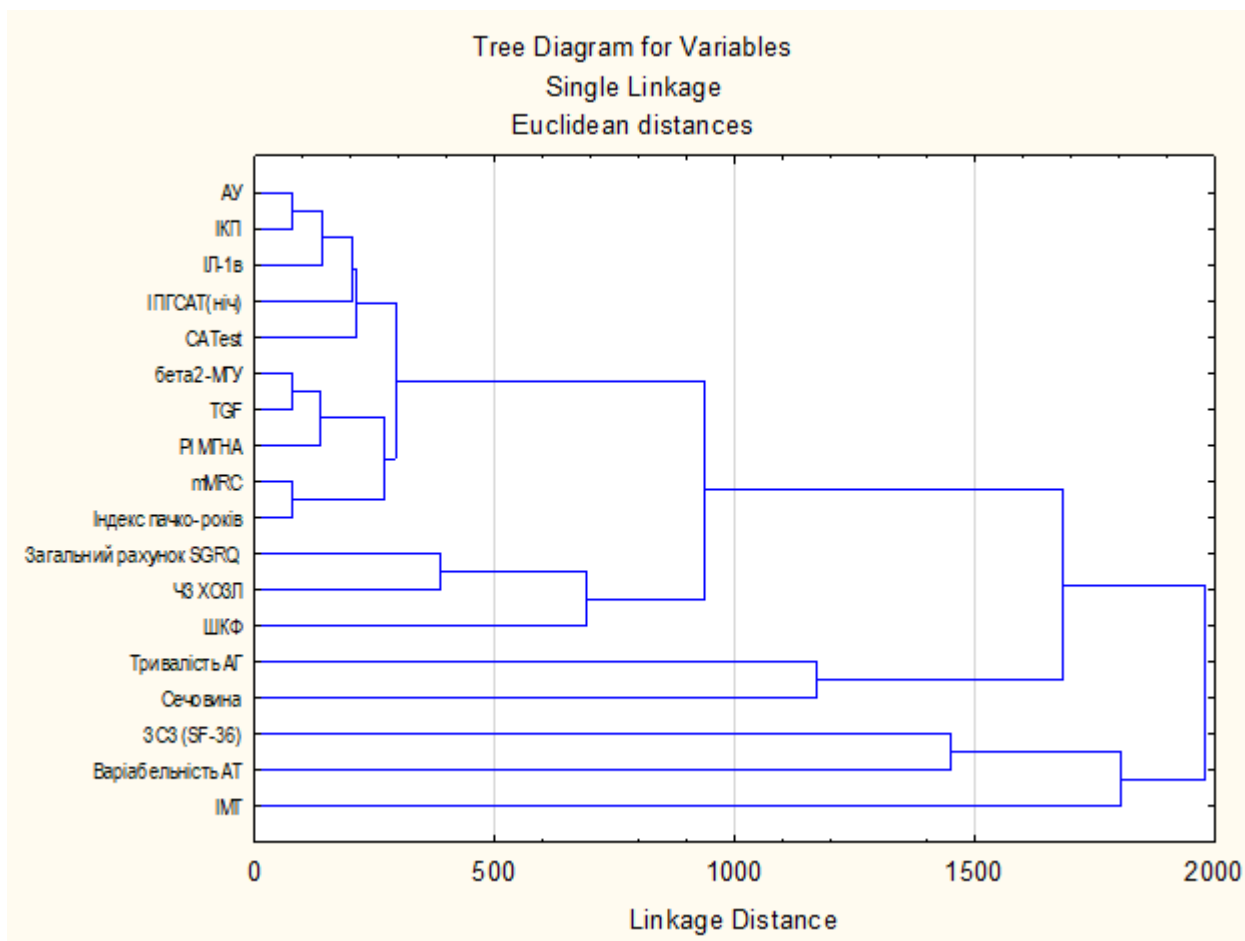


Рисунок 6.1 - Дендрограма ієрархічної кластеризації матриці параметрів у пацієнтів з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ.

Таким чином, виділено наступні блоки:

1. Нирково-інфламаторний та гемодинамічний кластер.
2. Кластер, який відображає системну тяжкість ХОЗЛ із залученням нирок як органу-мішені.
3. Кластер хронічного кардіоренального та метаболічного навантаження.
4. Автономний блок показників загального стану та варіабельності регуляторних систем.

Наочно графік об'єднання кластерів матриці параметрів у пацієнтів з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ продемонстровано на рис. 6.2.



Такий розподіл вказує на багаторівневу організацію патогенезу, де локальні запальні та мікроциркуляторні порушення інтегруються з клінічними проявами та системними адаптаційними та регуляторними механізмами.

Причому, важливо відзначити, наявність підкластерів: так, Кластер 1 складається з 2 підкластерів, перший з яких найбільш компактний і, згідно нижніх рівнів дендрограми, відображає більшою мірою комбіновані порушення гломерулярного апарату нефрону, тяжкість гемодинамічного навантаження та мультисимптомності ХОЗЛ: рівень екскреції альбуміну з сечею, ІКП, ІЛ-1 $\beta$ , індекс площі АГ (за добу) за даними ДМАТ та результат САТ-тесту при ХОЗЛ. Мінімальні відстані між даними показниками свідчать про їх тісний функціональний взаємозв'язок та синхронну варіацію.

Другий підкластер більше пов'язаний з фібротичними процесами інтерстицію, подальшими формуваннями тубулярної дисфункції та елевацією резистентності ниркового русла. Він включає такі найближчі параметри як рівень  $\beta$ 2-МГУ, тяжкість експресії TGF- $\beta$ , рівень PI міждольових гілок ниркових артерій. Також до нього примикає злиття показників індексу пачко-років і mMRC, які відображають як ступінь диспное, так і вираженість статусу тютюнопаління. Мінімальні значення відстані між даними показниками свідчать про їх високу функціональну та патогенетичну пов'язаність та узгоджену варіабельність. В рамках клініко-патогенетичної інтерпретації можна відзначити, що даний кластер відображає як механізми ураження нирок та васкулярного русла на тлі системного запалення та АГ, так і формування доклінічних маркерів ренальної дисфункції. Поєднання АУ, індексу клубочкової проникності та  $\beta$ 2-мікроглобуліну вказує на одночасне залучення гломерулярного та тубулоінтерстиціального апарату нирок. Присутність ІЛ-1 $\beta$  та TGF- $\beta$  підкреслює роль хронічного запалення та профібротичної активації у формуванні ниркового пошкодження в умовах коморбідності ГХ та ХОЗЛ.

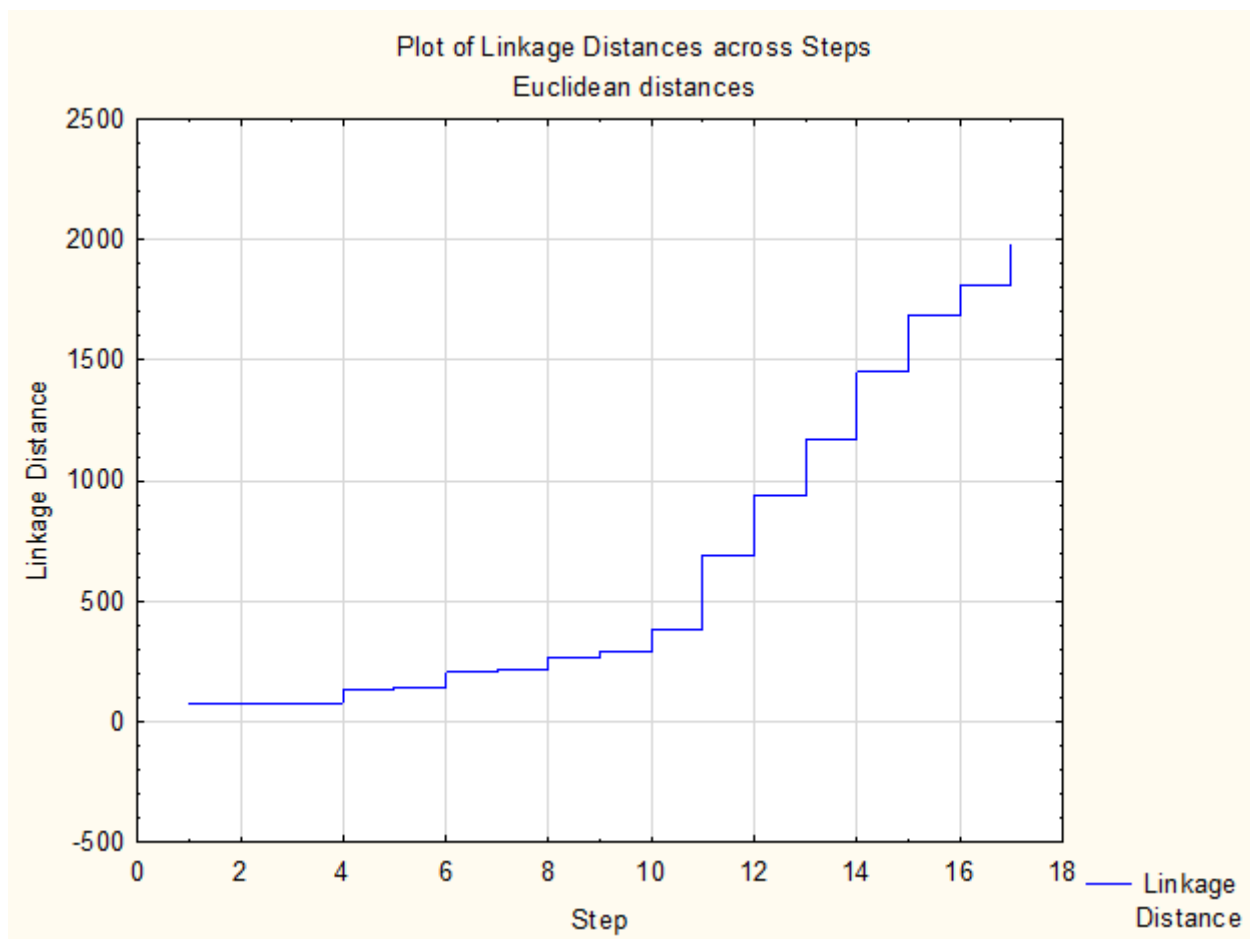


Рисунок 6.2 - Графік об'єднання кластерів матриці параметрів у пацієнтів з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ.

Включення індексу площі АГ за добу та показника судинного опору міжлобулярних ниркових артерій відображає тяжкість гіпербаричного навантаження на нефрони, що сприяє прогресуванню порушення функціонального статусу нирок. Приєднання параметрів САТ, mMRC, індекс пачко-років, в рамках даного кластера вказує на достовірний внесок системного запалення, гіпоксії при ХОЗЛ як на адитивний ефект нирково-васкулярних порушень, навіть при відсутності прямих клінічних ознак декомпенсації, що посилює фізіологічні процеси ауторегуляції ниркового кровотоку і підвищує ризик формування нефропатії в умовах перебігу ГХ на тлі ХОЗЛ. Таким чином, даний кластер може розглядатися як патогенетичне ядро кардіо-пульмо-ренального континууму, що формується за умов поєднаного перебігу системної АГ та ХОЗЛ.

Далі, кластер 2, який відображає загальну тяжкість ХОЗЛ, що асоційована із залученням нирок як органу-мішені при цій синтропії. Цей наступний за ієрархією



кластер формують такі сусідні показники, як загальний рахунок SGRQ, частота загострень ХОЗЛ та ШКФ. Дані показники об'єднуються на більш високому рівні відстані, ніж елементи першого кластера, проте демонструють виражену внутрішньокластерну узгодженість. Причому, показник ШКФ може інтегруватися і до першого кластера на проміжному рівні ієрархії, що дозволяє віднести його до даного кластерного об'єднання, незважаючи на дещо меншу вираженість зв'язку порівняно з ядром кластеру.

В рамках клініко-патогенетичної інтерпретації важливо відзначити відображення клінічної асоціації тяжкості та ступеня прогресування ХОЗЛ, включаючи вплив кумулятивного тютюнового стажу, частоту загострень та погіршення якості життя зі зниженням фільтраційної здатності нирок. Його відносна автономність стосовно першого кластера вказує на те, що суб'єктивні та клінічні прояви ХОЗЛ не завжди лінійно відображають ступінь системного запалення та органного ураження, проте при цьому зберігають з ними патогенетичний зв'язок. Інтеграція даного кластеру з нирково-інфламаторним і гемодинамічним блоком на більш високих рівнях дендрограми підкреслює роль частих загострень ХОЗЛ та тривалого тютюнопаління як факторів, що посилюють системне запалення та погіршують перебіг супутньої АГ та ниркової дисфункції.

На більш високих рівнях дендрограми відбувається об'єднання вже сформованих кластерів, що відображає їх загальну структурну спорідненість, однак при суттєво більшій міжкластерній дистанції. Показники, які зливаються лише на максимальних значеннях відстані, характеризуються найбільшою відмінністю від інших змінних та формують окремий кластер, що свідчить про їх відносну автономність у загальній системі показників. Так, Кластер 3 (хронічне кардіоренальне навантаження), як окремий блок формують тривалість АГ та рівень сечовини сироватки крові. Об'єднання цих показників відбувається на вищому рівні відстані, що відображає їхню відносну незалежність від поточної запальної активності. Цей кластер характеризує кумулятивний ефект тривалого перебігу захворювання. Зниження ШКФ та підвищення сечовини відображають ступінь хронічної ренальної дисфункції, тоді як тривалість АГ виступає ключовим



фактором «накопиченого» гемодинамічного ушкодження. Це свідчить про те, що структурні зміни нирок і зниження їх функції багато в чому визначаються часом експозиції патологічних чинників, а не лише поточною активністю запального процесу.

Кластер 4 - показники загального стану та регуляторної нестабільності. Найбільш віддалений та автономний кластер, його формують: загальний стан здоров'я за SF-36, варіабельність АТ, ІМТ. Відокремлене становище даного кластера свідчить про те, що показники якості життя, конституційні характеристики і параметри варіабельності регуляції АТ відображують надсистемний рівень адаптації організму. Вони інтегрують вплив багатьох факторів (клінічних, психоемоційних, метаболічних) і тому не демонструють тісного прямого зв'язку з окремими лабораторними маркерами.

Тим не менш, їх поєднання з рештою кластерів на найвищих рівнях дендрограми підкреслює, що погіршення якості життя та регуляторна нестабільність є кінцевим відображенням сукупного органного та системного ушкодження. Причому, приєднуючись до сформованих кластерів на вищому рівні відстані, можливо, підкреслює його моделюючу та інтегративну роль у системі показників. Отримані нами дані підкреслюють системний характер патологічних змін і свідчать про багаторівневу організацію патогенезу, не визначаючи при цьому причинно-наслідкових зв'язків між окремими показниками.

Таким чином, кластерний аналіз дозволив відокремити декілька структурно відмінних груп показників, що характеризуються різним ступенем внутрішньої узгодженості. Причому результати проведеного кластерного аналізу демонструють ієрархічно організовану систему взаємозв'язків, в якій інфламаторно-фібротичні та гемодинамічні механізми, а також тяжкість клінічного перебігу ХОЗЛ формують патогенетичне ядро для розвитку ренальної дисфункції в рамках концепції кардіо-пульмо-ренального континууму в умовах коморбідності ГХ та ХОЗЛ, причому показники якості життя та регуляторної нестабільності становлять інтегральний результат системного ураження. Отримані дані підтверджують багатфакторний характер формування нефротропних змін при ГХ на фоні ХОЗЛ та підкреслюють



ключову роль запалення, тривалості ХОЗЛ та гемодинамічних порушень у рамках прогресування ниркової дисфункції у даної когорти хворих.

В нашому дослідженні, ми також використали логістичну регресію для кількісної оцінки внеску рівня ТФР- $\beta$ 1 у можливість формування нефропатії без урахування інших клініко-лабораторних чинників. На відміну від кореляційного аналізу, логістична модель дає можливість розрахувати індивідуальну ймовірність настання події. Це особливо важливо при коморбідній патології, коли вплив запальних, гемодинамічних та метаболічних факторів має багатокомпонентний характер. Застосування логістичної регресії забезпечує побудову клінічно орієнтованої прогностичної моделі, що підвищує точність ранньої діагностики та сприяє персоналізації профілактичних та терапевтичних заходів.

Також важливість побудови персональної моделі для об'єктивної оцінки ризику розвитку ренальної дисфункції у хворих з ГХ на тлі ХОЗЛ пов'язана з актуальністю оцінки ролі змін експресії ТФР- $\beta$ 1 в прогнозі ризику розвитку порушення функціонального статусу нирок, а також для розробки відповідної ренопротективної стратегії.

У нашому дослідженні ми застосували логістичний регресійний аналіз для отримання математичної моделі прогнозування, згідно рівня експресії ТФР- $\beta$ 1, як можливого предиктору розвитку нефропатії. В рамках аналізу виникнення субклінічних порушень функціонального стану нирок, верифікували Surrogate end point по зниженню ФНР більш, ніж на 50% у поєднанні із дебютом МАУ через 18 місяців спостереження. Потім проводили аналіз залежності дихотомічної змінної від автономного регресору (ТФР- $\beta$ 1).

Зведення для моделі логістичної регресії в рамках оцінки прогностичної значущості рівня експресії ТФР- $\beta$ 1 у розвитку порушень функціонального стану нирок при коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ показане у табл. 6.11.

Відповідно до зведеної оцінки прогностичної здатності моделі, отримані результати свідчать про достатню якість апроксимації даних логістичної регресійної моделі, що дозволяє використовувати її для побудови статистично якісного прогнозу.



Таблиця 6.11. Зведення для моделі логістичної регресії в рамках оцінки прогностичної значущості рівня експресії ТФР- $\beta$ 1 у розвитку порушень функціонального стану нирок при коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ

Зведення для моделі			
Крок	-2 Log- подібність	R-квадрат Сох и Снелла	R-квадрат Нейджелкерка
1	34,027	0,494	0,723

При цьому розроблена модель більше 70% загальної дисперсії ФНР через 1,5 роки. Як функцію правдоподібності використовували негативне значення подвоєного логарифму правдоподібності (-2 Log Likelihood), яке склало 34,03. Значення псевдокоефіцієнтів детермінації -  $R^2$  Кокса-Снелла (0,494) і  $R^2$  Нейджелкерка (0,723) відображають ступінь поясненої дисперсії залежною змінною і розраховуються на основі відношення функцій правдоподібності моделей, що включають лише константу та повний набір предикторів.

Отримані універсальні критерії якості даної моделі та значення об'єднаних тестів, що вказувало на належну адекватність і статистичну обґрунтованість побудованої моделі логістичної регресії ( $\chi^2=17,6$ , при рівні значущості  $p<0,01$ ).

Далі для оцінки діагностичної цінності отриманої моделі, де в якості маркера, асоційованого з високим ризиком розвитку формування нефропатії, досліджували рівень ТФР- $\beta$ 1 ми провели розрахунок наступних метрологічних показників: чутливість, специфічність, позитивна і негативна передбачувальна значущість.

Співставлення фактичних та прогнозованих ймовірностей діагностування субклінічних порушень функціонального стану нирок згідно динаміки сурогатної кінцевої точки ФНР в залежності від ТФР- $\beta$ 1 при коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ продемонстровано у табл. 6.12.

Таким чином показано, що чутливість запропонованого апріорного методу прогнозування порушень функціонального стану нирок при ГХ на тлі ХОЗЛ склала близько 90,91%, специфічність 89,47%, з високою позитивною і негативною передбачувальною значущістю (83,33% і 94,44%, відповідно), що є достатньо



високими значеннями і вказує на якісне передбачення ступеня ризику розвитку ренальної дисфункції протягом наступних 1,5 років.

Таблиця 6.12 – Фактичні та апріорні ймовірності верифікації субклінічних порушень функціонального стану нирок згідно сурогатної кінцевої точки при коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ

Прогноз згідно із запропонованою методикою	Фактично		Коректний відсоток, %
	Є субклінічні прояви ренальної дисфункції, осіб	Субклінічні прояви ренальної дисфункції відсутні, осіб	
Верифіковано сурогатну кінцеву точку, осіб	10	2	83,33
Не верифіковано сурогатну кінцеву точку, осіб	1	17	94,44
Загальна відсоткова доля, %			88,89

Результати логістичної регресії та її коефіцієнти для побудови прогностичного рівняння логістичної регресії наведено у таблиці 6.13.

Таблиця 6.13 – Змінні рівняння логістичної регресії в рамках оцінки прогностичної значущості ТФР-β1 щодо формування нефропатії при коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ

Предиктор	B	Середньоквадратична помилка	Статистика Вальда	df	Рівень значущості	Exp (B)
ТФР-β1, нг/мл	0,021	0,005	16,611	1	<0,001	1,021
Константа	-5,169	1,664	9,645	1	0,0021	0,006

Таким чином, індивідуальна апріорна ймовірність розвитку порушень функціонального стану нирок розраховується за наступною формулою згідно оберненого логістичного перетворення (сигмоїда):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (6.1)$$

де  $p$  – відсоткова ймовірність розвитку нефропатії;  $e$  - фундаментальна математична



константа, що є основою натуральних логарифмів (значення приблизно дорівнює 2,718);  $z = -5,17 + 0,021 \times \text{ТФР-}\beta 1$ .

Ця функція перетворює лінійну комбінацію змінних  $z$  у ймовірність події  $p$ , яка завжди знаходиться в діапазоні від 0 до 1. Таким чином, одержані результати дозволяють розглядати рівень експресії ТФР- $\beta 1$  не тільки як маркер фіброзу, запалення, імуносупресії, а і як субклінічний предиктор порушення функціонального статусу нирок та потенційний критерій ефективності ренопротективної стратегії.

Актуальність застосування логістичної регресії для прогнозування ризику розвитку нефропатії на підставі рівня ТФР- $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ) обумовлена його ключовою роллю у механізмах фіброзування та ремоделювання тканин. ТФР- $\beta 1$  є одним із центральних медіаторів профібротичних процесів, стимулюючи проліферацію мезангіальних клітин, синтез позаклітинного матриксу та пригнічення деградації колагену. Підвищення його концентрації асоціюється з прогресуванням гломерулосклерозу та тубулоінтерстиціального фіброзу, що робить цей показник потенційним раннім маркером несприятливого перебігу ниркової патології. У зв'язку з цим оцінка прогностичної значущості рівня ТФР- $\beta 1$  має важливе значення для своєчасної стратифікації пацієнтів щодо ризику розвитку нефропатії.

Далі ми провели біваріантний регресійний аналіз між парами досліджуваних параметрів. У якості аргументу розглядали рівень експресії ІЛ- $\beta 1$ , при цьому залежною ознакою були значення співвідношення альбумін/креатинін сечі. Діаграма розсіювання взаємозв'язку між значеннями параметра співвідношення альбумін/креатинін в порції сечі та рівнем експресії ІЛ- $\beta 1$  при коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ за даними біваріантного регресійного аналізу показана на рис. 6.3.

За результатами біваріантного регресійного аналізу та оцінки діаграми розсіювання, отримані дані, що функціональна залежність між показником співвідношення альбумін/креатинін сечі та рівнем експресії ІЛ- $\beta 1$  при ГХ та ХОЗЛ,



найбільш адекватно описувала модель регресії експоненціального типу  $3,5374 \cdot \exp(0,2514 \cdot \text{ІЛ-}\beta 1)$  при  $F = 12,62$ ,  $p < 0,01$ .

Це свідчить про те, що рівень ІЛ- $\beta 1$ , який відображає активність інфламаторних процесів, відповідно до розрахованого логарифмічного рівняння пояснює понад 30% загальної дисперсії показника екскреції альбуміну з сечею ( $R = 0,558$ ,  $R^2 = 0,31$ ,  $\text{Adj. } R^2 = 0,28$  при  $p < 0,01$ ). Причому, низька похибка апроксимації і показник залишкової дисперсії свідчать про достатньо високу точність розрахованої моделі.

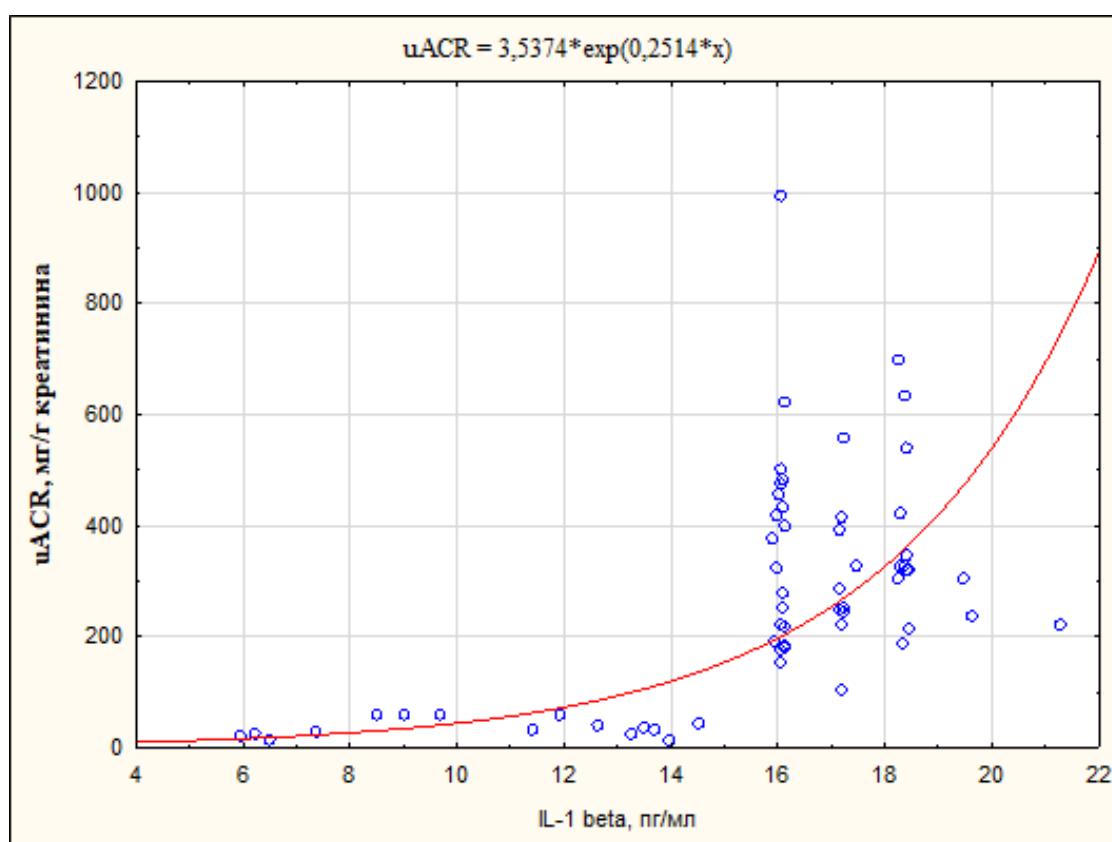


Рисунок 6.3 - Діаграма розсіювання взаємозв'язку між значеннями параметру співвідношення альбумін/креатинін в порції сечі та рівнем експресії ІЛ- $\beta 1$  крові при коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ за даними біваріантного регресійного аналізу.

Побудована експоненціальна регресійна модель продемонструвала наявність вираженої асоціації між показником експресії ІЛ- $\beta 1$  та рівнем сечової екскреції альбуміну з сечею. Згідно з параметрами моделі, рівень метаболізму ІЛ- $\beta 1$ ,



пояснює більше третини (31%) загальної дисперсії досліджуваної ознаки, що свідчить про суттєвий внесок даного показника у формування надлишкових втрат білку з сечею. Експоненціальна функція зростає швидше за будь-яку степеневу функцію взагалі, а в нашому випадку, найбільш інтенсивне зростання АУ відзначалося в інтервалі експресії ІЛ- $\beta$ 1 більше 15 пг/мл. У цьому діапазоні в переважній більшості випадків (більше 95%) реєструвалися найбільші значення співвідношення альбумін/креатинін сечі (навіть до протеїнурії), що свідчить про наявність нефропатії при АГ на тлі ХОЗЛ. Таким чином, отримані дані підтверджують наявність статистично достовірного асоціативного зв'язку у вигляді апроксимації експоненціального типу між динамікою АУ, що відображає ступінь ренальної дисфункції та рівень кардіоваскулярного ризику, та виразністю порушень експресії ІЛ- $\beta$ 1 у хворих на ГХ у коморбідності з ХОЗЛ.

Ці результати свідчать про важливу патогенетичну роль підвищеної експресії ІЛ- $\beta$ 1 у формуванні та прогресуванні ренальних порушень при ГХ на тлі ХОЗЛ та дозволяють розглядати ІЛ- $\beta$ 1 як кумулятивний та інформативний біомаркер, що має високу прогностичну цінність для оцінки ризику розвитку нефропатії у даній категорії хворих.

Діаграма розсіювання взаємозв'язку за даними біваріантного регресійного аналізу між значеннями параметрів ниркового резерву фільтрації (ФНР) і  $\beta$ 2-МГУ та рівнем експресії ТФР- $\beta$ 1 сироватки у осіб при коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ продемонстрована на рис. 6.4.

Також дуже показові дані результатів біваріантного регресійного аналізу та оцінок діаграми, які свідчать про наявність функціональної залежності адаптаційного резерву фільтрації та рівня МГУ від виразності змін експресії ТФР- $\beta$ 1 сироватки крові. Отримані моделі мали лінійний та логарифмічний вид і були достовірні ( $F = 11,27$ ,  $R = 0,624$ ,  $R^2 = 0,3899$ ,  $\text{Adj. } R^2 = 0,351$   $p < 0,01$  та  $F = 14,63$ ,  $R = 0,526$ ,  $R^2 = 0,277$ ,  $\text{Adj. } R^2 = 0,254$   $p < 0,05$ , відповідно).

Низькі значення похибки апроксимації та показник залишкової дисперсії вказують про достатньо високу точність розрахованої моделі та можливість побудови точного прогнозу.

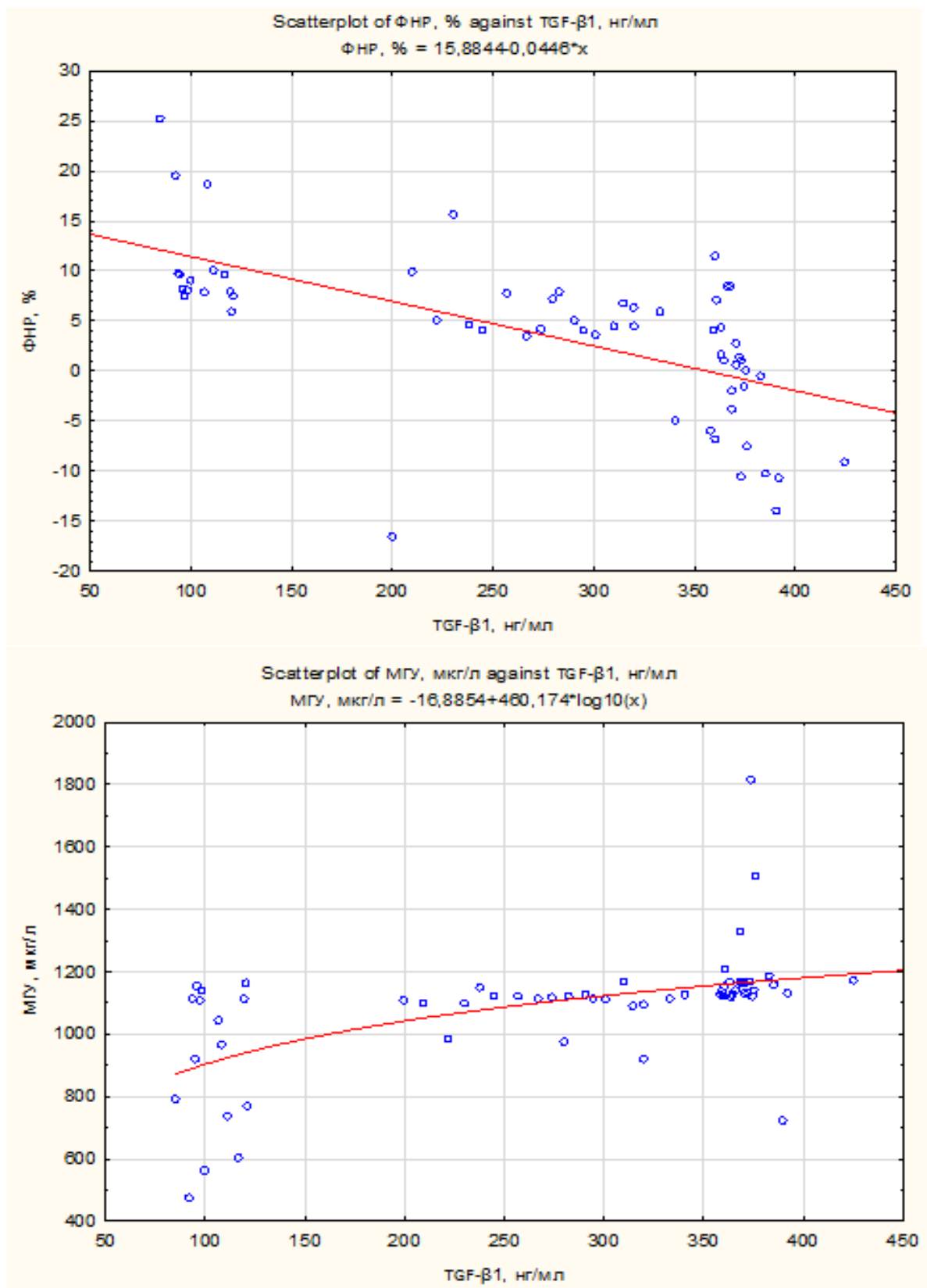


Рисунок 6.4 - Діаграма розсіювання взаємозв'язку за даними біваріантного регресійного аналізу між значеннями параметрів ниркового резерву фільтрації (ФНР) і  $\beta$ 2-МГУ та рівнем експресії ТФР- $\beta$ 1 сироватки у осіб при коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ.



Зазначені дані підтверджують наявність статистично достовірного асоціативного зв'язку у вигляді апроксимації лінійного та логарифмічного типів між ступенем порушень каналцевого апарату нефронів і адаптаційного резерву фільтрації залежно від виразності експресії ТФР- $\beta$ 1 сироватки у хворих на ГХ у коморбідності із ХОЗЛ.

Важливо відзначити, що відносний ризик 1,5 річного зниження ШКФ на 10% у поєднанні з дебютом МАУ у пацієнтів з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ та рівнем ІЛ- $\beta$ 1 >15 пг/мл у 5,6 разів вищий у порівнянні з хворими, у яких концентрація даного цитокіну нижче зазначеної величині (80,0% vs 14,29%; RR = 5,598; 2,12-8,41). При цьому відношення шансів OR розвитку ренальної дисфункції також значно зростає і перевищує 20-кратний рівень (Odds 4,0 vs 0,167; OR = 24; при стандартній помилці (S) 1,339 та СІ 1,741–330,82), порівняно з когортою пацієнтів з рівнем ІЛ- $\beta$ 1 менше 15 пг/мл. Результати аналізу з використанням тестів Бреслоу-Дея, Тарона та логарифмічної оцінки не виявили статистично значущої неоднорідності відношення шансів між ваговими групами ( $p > 0,23$ ), що дозволяє вважати отримані оцінки порівнювальними у різних підгрупах пацієнтів. Розрахунок узагальненого відношення шансів за методом Мантеля-Хенцеля також підтверджує статистичну значущість виявлених асоціацій при допущенні рівності одиниці спільного відношення шансів.

Привертає увагу факт наявності щільної спряженості між виразністю порушень якості життя згідно опитувальника госпіталю святого Георгія для оцінки проблем з диханням (SGRQ) та патологічними змінами цитокінового балансу у пацієнтів із ГХ та ХОЗЛ, що продемонстровано на рис. 6.5.

Так, отримана 3D-діаграма вказує, що найбільш суттєві порушення якості життя за SGRQ високодостовірно асоціюються із найбільшими значеннями експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1, тобто вираженість інтегрального впливу респіраторних симптомів на фізичний стан, повсякденну активність та психосоціальне функціонування пацієнтів була максимальною в умовах найбільшого дисбалансу у метаболізмі цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 при коморбідності ГХ та ХОЗЛ.

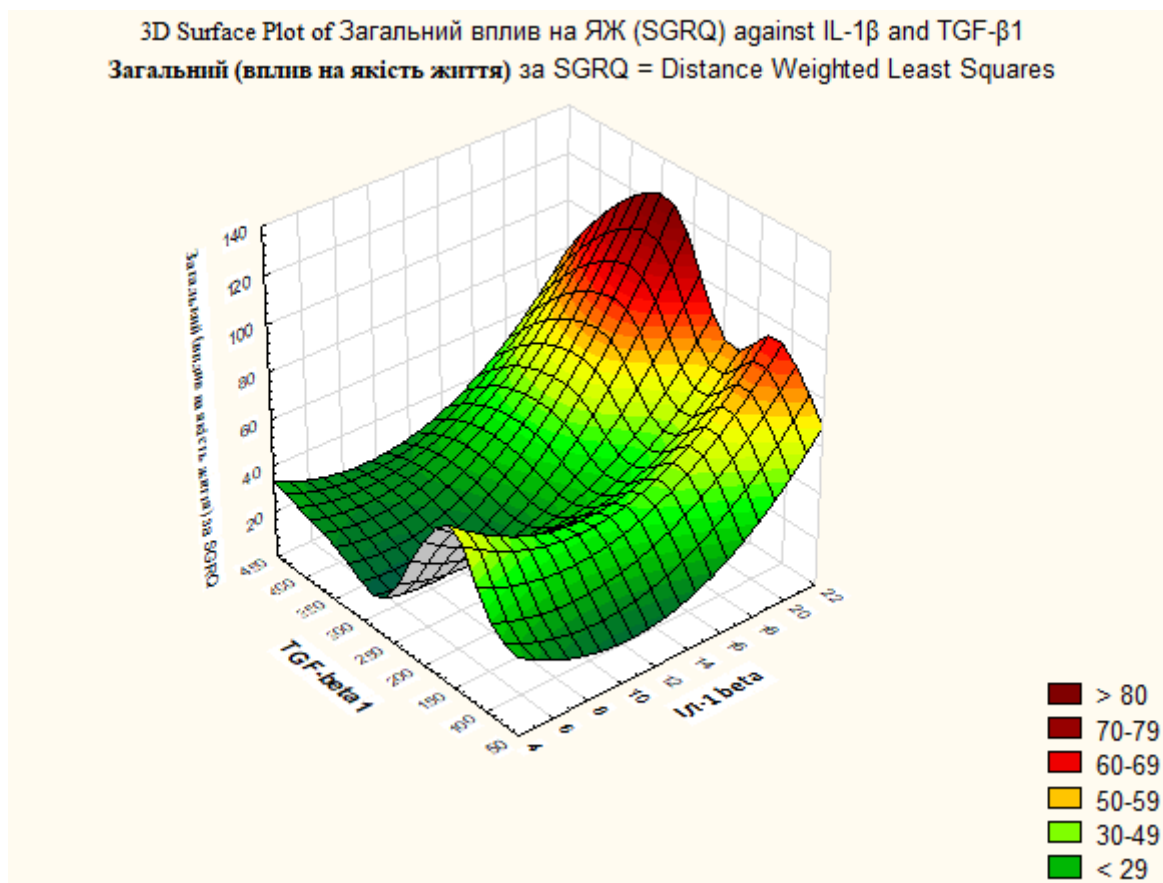


Рисунок 6.5 - Тривимірна поверхнева діаграма залежності змін якості життя внаслідок респіраторних порушень від стану активності ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у пацієнтів із ГХ та ХОЗЛ.

Таким чином, для пацієнтів з ХОЗЛ, які мають ознаки ниркової дисфункції, порівняно з хворими зі збереженою функцією нирок характерні більш виражені порушення бронхіальної прохідності, більш висока частота загострень та погіршення показників ЯЖ. Встановлено зв'язок між тяжкістю бронхообструкції, частотою загострень та вираженістю ниркових порушень, що підтверджує системний характер ХОЗЛ.

Отримані результати підкреслюють необхідність проведення у хворих на ГХ та ХОЗЛ раннього скринінгу функції нирок та міждисциплінарного підходу до ведення таких пацієнтів для уповільнення прогресування як бронхолегеневої, так і ниркової патології.



## Резюме

У хворих на ГХ та ХОЗЛ має місце достовірна активація як прозапальної (ІЛ-1 $\beta$ ), так і профібротичної (ТФР- $\beta$ 1) ланок імунної відповіді. Найбільш виражені порушення метаболізму цих цитокінів реєструються за умов коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ, що вказує на синергічний ефект АГ та хронічного запалення/гіпоксії у формуванні системного запально-фібротичного фенотипу, потенційно залученого до формування нефропатії.

Вік понад 50 років асоціюється зі статистично достовірним посиленням експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1, найбільш вираженим при ізольованій ГХ. За умов коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ вікові відмінності зберігаються, однак характеризуються меншою амплітудою, що відображає формування стану цитокінового “плато” або обмеження подальшого наростання біомаркерів.

Клінічно значущих гендерних відмінностей в тренді змін експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 у досліджуваних групах пацієнтів не виявлено, у зв’язку з чим аналіз проводили без стратифікації за статтю.

Наростання тяжкості бронхообструкції ХОЗЛ до GOLD 3 асоціюється з достовірною активацією як проінфламаторної, так і профібротичної ланок імунної відповіді. Водночас за наявності коморбідності з ГХ інтенсивність подальшого зростання цитокінів зменшується, що формує феномен цитокінового “плато” на тлі вже високого базального рівня системного запалення.

Прогресування АГ достовірно асоціюється передусім з активацією профібротичної ланки імунної відповіді, що проявляється зростанням рівнів ТФР- $\beta$ 1, тоді як зміни експресії ІЛ-1 $\beta$  мають обмежений характер. Менша вираженість відносних змін експресії цитокінів у пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ, імовірно, зумовлена поєднанням досягнення високого базального рівня профібротичної активності та виснаження компенсаторних механізмів, а також активацією негативних зворотних зв’язків у ТФР- $\beta$ 1-залежних сигнальних шляхах, фенотиповою стабілізацією клітин-мішеней, порушенням ендотеліального резерву, перерозподілом запальної активності з системного у локальний тканинний



компаратмент і зростанням ролі альтернативних, нецитокінових механізмів фіброгенезу за умов тривалого поєданого перебігу патології.

Збільшення тривалості ГХ понад 5 років супроводжується істотним зростанням експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 при ізольованій ГХ, тоді як за умов коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ відносна амплітуда цитокінових змін є відносно меншою, але значно більшою в абсолютних значеннях.

Співставлення у підгрупі з тривалістю ГХ до 5 років свідчило, що у пацієнтів з нетривалим анамнезом АГ наявність коморбідності з ХОЗЛ супроводжувалася достовірно вищими концентраціями ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 порівняно з монопатологією ГХ. Зокрема, концентрація ІЛ-1 $\beta$  у групі коморбідності перевищувала відповідні показники при ізольованій ГХ на 150,26% ( $p < 0,05$ ), тоді як рівень ТФР- $\beta$ 1 був вищим на 101,82% ( $p < 0,05$ ).

Оцінка різниці у підгрупі з тривалістю ГХ понад 5 років вказувала, що при наявності АГ  $> 5$  років рівні експресії обох цитокінів також залишалися статистично вищими у групі з коморбідним перебігом ГХ і ХОЗЛ, однак амплітуда міжгрупових відмінностей була меншою. Так, концентрація ІЛ-1 $\beta$  у коморбідній групі перевищувала показники при монопатології на 120,59% ( $p < 0,05$ ), тоді як рівень ТФР- $\beta$ 1 – на 47,18% ( $p < 0,05$ ).

Поєднання ГХ з ХОЗЛ асоціюється з достовірно вищими концентраціями ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 незалежно від тривалості АГ, однак максимальна відносна різниця між моно- та коморбідним перебігом спостерігається у пацієнтів із тривалістю захворювання до 5 років, тоді як при більш тривалому перебігу відносні міжгрупові відмінності частково згладжуються, що узгоджується з формуванням стану високої базальної інфламаторно-профібротичної активності.

У хворих із ХОЗЛ збільшення тривалості захворювання більше 5 років супроводжувалося достовірним зростанням концентрацій обох цитокінів: експресія ІЛ-1 $\beta$  у підгрупі з тривалістю ХОЗЛ понад 5 років була вищою на 23,07% порівняно з пацієнтами зі стажем захворювання до 5 років ( $p < 0,05$ ), концентрація ТФР- $\beta$ 1 достовірно зростала на 90,66% ( $p < 0,05$ ), що може пояснюватися даними,



що й сама легенева гіпертензія та венозний застій, які мають місце при ХОЗЛ, можуть потенційно посилювати продукцію цитокінів.

Тривалість ХОЗЛ понад 5 років асоціюється з достовірним зростанням експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 як при ізольованому ХОЗЛ, так і за умов його поєднання з ГХ, водночас амплітуда відносних змін є значно більшою у коморбідній групі, особливо щодо ТФР- $\beta$ 1, що свідчить про кумулятивний вплив тривалої бронхолегеневої патології та кардіоваскулярних змін при ГХ на формування ренальної дисфункції.

Рівень циркулюючого прозапального цитокіну ІЛ-1 $\beta$  у більшій мірі асоційований з тривалістю ХОЗЛ, ніж із тривалістю ГХ, що зумовлено системним характером запалення при ХОЗЛ, кумулятивним впливом гіпоксемії та частих загострень, наявністю легеневої гіпертензії та венозного застою.

МАУ виступає важливим клініко-патогенетичним маркером, асоційованим із суттєвим зростанням експресії ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1, що підтверджує тісний зв'язок між активністю запально-фібротичних процесів та формуванням ренальної дисфункції за умов коморбідного перебігу ГХ і ХОЗЛ.

Наявність МАУ у пацієнтів з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ асоціюється з достовірним посиленням як прозапальної, так і профібротичної активності: у хворих із верифікованою МАУ концентрація ІЛ-1 $\beta$  була вищою на 37,0% порівняно з пацієнтами без МАУ ( $p < 0,01$ ), що відображає активацію системної запальної відповіді на тлі ураження нирок як органу-мішені, а рівень ТФР- $\beta$ 1 за наявності МАУ достовірно перевищував відповідні показники у пацієнтів без МАУ на 101,97% ( $p < 0,001$ ), що свідчить про різке посилення профібротичної спрямованості імунної відповіді у хворих з ознаками гломерулярного ушкодження.

Проведений кореляційний аналіз (Pearson) дозволив виявити системні взаємозв'язки між показниками ниркової функції, маркерами запалення та профібротичної активності, з одного боку, та параметрами якості життя за шкалами SF-36 та SGRQ, з іншого: кореляційна матриця демонструє наявність виражених патофізіологічних зв'язків між запально-профібротичними маркерами та шкалами SGRQ, що підтверджує концепцію системного запального континууму при



коморбідному перебігу ГХ на тлі ХОЗЛ, причому зниження функції нирок асоціюється з погіршенням як фізичного, так і психосоціального компонентів якості життя, що свідчить про багаторівневий характер патологічного процесу.

В рамках статистичного моделювання, побудована модель множинної регресії, яка дозволяє як оцінити вплив кожного з розглянутих факторів на прогресування ренальної дисфункції, так і персонально спрогнозувати апріорний рівень співвідношення альбумін/креатинін сечі із 95% вірогідністю:  $uACR \text{ (мг/г креатиніну)} = 14,565 \times \text{ІІ-1}\beta + 0,07124 \times \text{ІПГСАТ(доба)} + 4,855 \times \text{САТ} + 0,15145 \times \text{ТФР-}\beta 1 + 2,0141 \times \text{вік хворого} - 203,714$ .

Статистична оцінка стандартизованих  $\beta$ -коефіцієнтів незалежних аргументів багатофакторної регресійної моделі з дослідженням їх вагомості згідно з розрахованим значенням t-критерію свідчить, що порушення екскреції альбуміну з сечею, який достовірно відображає прогресування порушення функціонального стану нирок і загальний прогноз хворого, в найбільшій мірі визначається цитокіновим дисбалансом, ступенем гіпербаричного навантаження АГ, виразністю симптомів ХОЗЛ та біологічним віком хворих, яке підтверджується відповідними літературними даними, що поява ТФР- $\beta 1$  свідчить про взаємозв'язок фібротичних процесів і порозності гломерулярного фільтру, що призводить до каналцевих порушень внаслідок процесів протейнуричного ремоделювання тубулоінтерстицію.

У пацієнтів з поєднанням ГХ та ХОЗЛ, порівняно з хворими на ГХ, частіше зустрічаються порушення циркадного ритму АТ за типом «нічної АГ», підвищена варіабельність АТ, величина та швидкість ранкового підйому АТ. У групі пацієнтів з «нічною АГ» достовірно нижча величина ШКФ, вища поширеність ФНР (<5%).

У коморбідній групі, порівняно з пацієнтами з монопатологією ГХ достовірно збільшується поширеність зниження ШКФ, низького ФНР та рівня АУ.

Виявлено достовірні кореляційні взаємодії між показниками ДМАТ, варіабельністю АТ та функціональним станом нирок, що свідчить про наявність об'єктивних кардіо-ренальних патогенетичних зв'язків у групі пацієнтів з ГХ на тлі супутнього ХОЗЛ.



Результати проведеного кластерного аналізу і аналіз дендрограми демонструють ієрархічно організовану систему взаємозв'язків, в якій інфламаторно-фібротичні та гемодинамічні механізми, а також тяжкість клінічного перебігу ХОЗЛ формують патогенетичне ядро для розвитку ренальної дисфункції в рамках концепції кардіо-пульмо-ренального континууму в умовах коморбідності ГХ та ХОЗЛ, що підтверджує багатофакторний характер формування нефротропних змін при ГХ на фоні ХОЗЛ та підкреслює ключову роль запалення, тривалості ХОЗЛ та гемодинамічних порушень у рамках прогресування ниркової дисфункції у даної когорти хворих.

Методом логістичної регресії у хворих на ГХ у коморбідності з ХОЗЛ виявлено залежність сурогатної кінцевої точки (зниження ФНР більш, ніж на 50% + дебют МАУ через 18 місяців спостереження, яке свідчило про формування нефропатії), від незалежного предиктору ТФР- $\beta$ 1, з побудовою формули %-персональної ймовірності ризику розвитку доклінічного порушення стану нирок, що розраховується за формулою logit-моделі:  $p = 1/(1 + e^{-z})$ , де  $z = -5,17 + 0,021 \times \text{ТФР-}\beta 1$  (чутливість 90,91%, специфічність 89,47%, позитивна та негативна передбачувальна значущість 83,33% і 94,44%, відповідно).

Одержані результати дозволяють розглядати рівень експресії ТФР- $\beta$ 1 не тільки як маркер фіброзу, запалення, імуносупресії, а і як субклінічний предиктор порушення функціонального статусу нирок та потенційний критерій ефективності ренопротективної стратегії.

За результатами біваріантного регресійного аналізу та оцінки діаграми розсіювання, отримані дані, що функціональна залежність між показником співвідношення альбумін/креатинін сечі та рівнем експресії ІЛ- $\beta$ 1 при ГХ та ХОЗЛ, найбільш адекватно описувала модель регресії експоненціального типу  $3,5374 \cdot \exp(0,2514 \cdot \text{ІЛ-}\beta 1)$  при  $F = 12,62$ ,  $R = 0,558$ ,  $R^2 = 0,31$ ,  $\text{Adj. } R^2 = 0,28$  при  $p < 0,01$ ).

Відносний ризик 1,5-річного зниження ШКФ на 10% у поєднанні з дебютом МАУ у пацієнтів з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ та рівнем ІЛ- $\beta$ 1  $> 15$  пг/мл у 5,6 разів вищий у порівнянні з хворими, у яких концентрація даного цитокіну нижче



зазначеної величини (80,0% vs 14,29%; RR = 5,598; 2,12-8,41). При цьому відношення шансів OR розвитку ренальної дисфункції також значно зростає і перевищує 20-кратний рівень (Odds 4,0 vs 0,167; OR = 24; при стандартній помилці (S) 1,339 та СІ 1,741–330,82), порівняно з когортою пацієнтів з рівнем ІЛ- $\beta$ 1 менше 15 пг/мл. Отримані дані свідчать про важливу патогенетичну роль підвищеної експресії ІЛ- $\beta$ 1 у формуванні та прогресуванні ренальних порушень при ГХ на тлі ХОЗЛ та дозволяють розглядати ІЛ- $\beta$  як кумулятивний та інформативний біомаркер, що має високу прогностичну цінність для оцінки ризику розвитку нефропатії у даної категорії хворих.

Тривимірна поверхнева діаграма залежності змін якості життя внаслідок респіраторних порушень від стану активності ІЛ- $\beta$ 1 та ТФР- $\beta$ 1 вказує, що найбільш суттєві порушення якості життя за SGRQ високодостовірно асоціюються із найбільшими значеннями експресії ІЛ- $\beta$ 1 та ТФР- $\beta$ 1, тобто вираженість інтегрального впливу респіраторних симптомів на фізичний стан, повсякденну активність та психосоціальне функціонування пацієнтів була максимальна в умовах найбільшого дисбалансу у метаболізмі цитокінів ІЛ- $\beta$ 1 та ТФР- $\beta$ 1 при коморбідності ГХ та ХОЗЛ.

Отримані результати підкреслюють необхідність проведення у хворих на ГХ та ХОЗЛ раннього скринінгу функції нирок та міждисциплінарного підходу до ведення таких пацієнтів для уповільнення прогресування як бронхолегеневої, так і ниркової патології.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях дисертанта [208, 209, 216, 217].



## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є актуальною проблемою сучасної медицини, адже встановлено, що вона вражає > 10% загальної популяції у всьому світі, що складає понад 800 мільйонів осіб [218]. За прогнозами експертів до 2040 року ХХН стане п'ятою провідною причиною втрати років життя у всьому світі [219].

Інші дослідження також підтверджують, що поширеність ХХН продовжить зростати до 2050 року [220]. ХХН, що характеризується ознаками порушення структури та/або функції нирок, на пізніх стадіях має значні наслідки для здоров'я пацієнта [221]. Зазвичай клінічний маніфест проявів ХХН відбувається саме на пізніх стадіях її розвитку, і тому наразі увага науковців та лікарів прикута до пошуку маркерів раннього ушкодження нирок.

Масштабні геномні дослідження факторів, пов'язаних зі схильністю до формування ХХН, що були проведені Консорціумом генетики хронічних захворювань нирок (CKDGen) і включали 133 413 осіб європейського походження, виявили, що найважливішими генетичними локусами, які пов'язані з кількісними ознаками ХХН, є дескриптори ШКФ і АУ [222]. В своєму дослідженні ми використовували ці маркери, поряд з іншими, для комплексної оцінки функціонування нирок.

ХХН не є окремою нозологічною одиницею, вона виникає внаслідок різноманітних системних порушень на фоні інших захворювань; іншими словами, нирки часто є мішенню для різних патофізіологічних процесів, що супроводжують хвороби. Було підтверджено, що зростання частоти ХХН пов'язане зі збільшенням поширеності цукрового діабету, АГ, метаболічних порушень та ожиріння [223]. Ці хвороби на сьогодні є одними з найпоширеніших серед популяцій у всьому світі, тому неухильно зростає і тягар ураження нирок у таких пацієнтів [224]. Існує велика кількість досліджень, що вивчають формування ниркової дисфункції при монопатологіях, але на сьогодні недостатньо даних про механізми ураження нирок при коморбідному перебігу декількох нозологічних форм. Це, на нашу думку,



важливо та актуально, адже кількість мультиморбідних пацієнтів зростає, а різноманітні негативні впливи на нирки можуть взаємопотенціюватися і кумулюватися, що викликає більш раннє і швидке прогресування ХХН. В нашому дослідженні ми вивчали патобіологію і патофізіологію ураження нирок при ГХ і ХОЗЛ і прийшли до висновків, що основою для формування ниркової дисфункції в цьому разі є системне запалення, хронічна гіпоксія, підвищення жорсткості васкулярної стінки із порушенням гемодинамічних процесів в ренальних судинах та акселерація фібротичного процесу в нирках, що не суперечить даним інших досліджень.

Багато дослідників вважають, що незалежно від основного захворювання, саме тубулоінтерстиціальний фіброз і гломерулосклероз, які виникають внаслідок цих процесів, є основою морфології, шляхом розвитку і наслідком прогресування ХХН [225-228]. Велика кількість досліджень продемонструвала, що запальний процес будь-якого генезу, що на рівні нирок гістологічно проявляється інфільтрацією запальних клітин, пошкодженням каналцевих епітеліальних клітин, активацією та проліферацією фібробластів, розрідженням перитубулярних мікросудин і врешті-решт надмірним синтезом та відкладенням компонентів інтерстиціального позаклітинного матриксу, створює умови для розгортання каскаду фібротичних змін в паренхімі нирок із формуванням тубулоінтерстиціального фіброзу [229-231].

Одним із найпотужніших профібротичних цитокінів вважається TGF- $\beta$  – відомий регулятор клітинної диференціації, активатор епітеліально-мезенхімальних і ендотеліально-мезенхімальних переходів (EMT/EndMT) і один з промоторів апоптозу [232]. Численні публікації доводять, що гіперпродукція TGF- $\beta$  та активація сигнального шляху TGF- $\beta$ /Smad відіграє ключову роль у ХХН, спричиненій різноманітною етіологією, такою як діабетична нефропатія, гіпертензивна нефропатія, IgA-нефропатія, посттрансплантаційна нефропатія та багато інших форм вторинної ниркової дисфункції [233-236]. Наразі патофізіологія ренального фіброзу при кардіоваскулярних захворюваннях та системних запальних захворюваннях достатньо добре вивчена і показано, що тубулоінтерстиціальні



зміни тісно пов'язані з активацією сигнальних шляхів ТФР- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ )/Smad, Wnt/ $\beta$ -катеніну, I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B та Keap1/Nrf2. При цьому надмірна експресія ТФР- $\beta$ 1 при різних захворюваннях може бути спровокована активацією як канонічних сигнальних шляхів TGF- $\beta$ /Smad, так і неканонічних шляхів, включаючи мітоген-активовану протеїнкіназу, p38, Rho-GTPази, фосфатидилінозитол-3 кіназу, Rac, Cdc42 та інтегрин-зв'язану кіназу. Множинні механізми акселерації цих сигнальних шляхів при коморбідному перебігу різних за патогенезом захворювань призводять до надмірної активації міофіброblastів із продукуванням надлишку компонентів позаклітинного матриксу [237, 238], надмірною експресією продуктів РААС, що має особливо велике значення при ГХ [239, 240] та з порушенням регуляції метаболітів, таких як амінокислоти та ліпіди [241].

Проводилось багато експериментальних досліджень, що продемонстрували вагомий внесок ТФР- $\beta$ 1 в фіброзування і підвищення судинної жорсткості у пацієнтів з ГХ. Більшість з них виявляли позитивну кореляцію концентрації цього цитокіну зі ступенем ГХ та наявністю уражень органів-мішеней, в тому числі і з формуванням гіпертензивної нефропатії, при цьому тривалість ГХ не мала великого значення за результатами спостережень. Наприклад, в ході одного з таких досліджень, до якого увійшли 182 пацієнта з діагнозом первинної АГ, виявили позитивні корелятивні зв'язки між рівнем ТФР- $\beta$ 1 в сироватці крові і наявністю гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), а також з середньодобовими рівнями АТ. Вміст ТФР- $\beta$ 1 також був вищим у пацієнтів з АГ 2 ступеню, ніж у хворих з 1 ступенем АГ. Крім цього, багатовимірний логістичний регресійний аналіз показав позитивну кореляцію між підвищеним ІМТ і концентрацією ТФР- $\beta$ 1 [242]. Інше дослідження навпаки продемонструвало слабкі корелятивні зв'язки між ТФР- $\beta$ 1 і параметрами АТ, глікемічним профілем та маркерами метаболічного синдрому, проте виявило позитивні кореляції між ТФР- $\beta$ 1 і геометричними параметрами правого та лівого шлуночка, а також товщиною комплексу інтима-медіа сонної артерії. Такі результати можна пояснити тим, що цільова група експерименту включала пацієнтів із раннім початком ішемічної хвороби серця (ІХС) без клінічно значущої супутньої АГ, і складалась із невеликої вибірки – 100 хворих [243].



Повідомлялось, що навіть клітинні і молекулярні механізми старіння кардіоваскулярної системи, на які до того ж агрегуються хронічні захворювання (ГХ, ІХС, СН, атеросклероз) характеризуються наявністю хронічного запалення низького ступеня, посиленням оксидативного стресу та ендотеліальною дисфункцією, дезадаптивним ремоделюванням позаклітинного матриксу міокарда з переважанням фіброзу. При цьому ключовими молекулярними шляхами, через які реалізуються вищенаведені ефекти, є активація РААС, NF- $\kappa$ B, інфламасоми NLRP3, ІЛ-6 та TGF- $\beta$  [244]. Результати, які ми отримали, не суперечать даним дослідженням і демонструють вищі концентрації прозапальних і профібротичних цитокінів у пацієнтів старшого віку.

Отже, якщо розглядати ураження нирок на фоні ГХ, то можна висувати, що воно є мультифакторним і обумовлено головним чином оксидативним стресом, запаленням, активацією РААС та посиленням фіброзу в ренальних гломерулах і тубулоінтерстиції нирок [245].

Інші групи незалежних досліджень підтверджують роль TGF- $\beta$  в розвитку та прогресуванні ХХН у хворих з неопластичними захворюваннями, ідіопатичним легенеvim фіброзом, муковісцидозом, бронхіальною астмою та ХОЗЛ [246]. В останні роки особливо суттєво змінилась парадигма погляду на ХОЗЛ, в якому тепер вбачають не просто локальний запально-обструктивний процес на рівні респіраторних шляхів, а системне запальне захворювання з дисбалансом про- та протизапального цитокінового профілю, що має системні наслідки і може впливати на формування ХХН. Отже, ХОЗЛ виходить за межі дихальних шляхів і викликає запальні та метаболічні зміни, що сприяють поліорганній дисфункції [247, 248]. Існує низка досліджень, які демонструють вплив ХОЗЛ на процеси фіброзоутворення в нирках, що головним чином зумовлено гіперпродукцією ТФР- $\beta$ 1 у цих пацієнтів. З метою з'ясування ролі ТФР- $\beta$ 1 в епітеліально-мезенхімальному переході в дихальних шляхах хворих на ХОЗЛ науковці досліджували рівень експресії цього цитокіну та його «канонічного» транскрипційного фактора pSmad в бронхоскопічних біоптатах пацієнтів з ХОЗЛ, у також в контрольній групі, в яку входили курці та некурці. Імуногістохімічне



дослідження проводили в біоптатах, взятих на рівні епітелію дихальних шляхів, ретикулярної базальної мембрани та власної пластинки слизової оболонки бронхів. Виявили, що експресія ТФР- $\beta$ 1 у пацієнтів з ХОЗЛ була значно вищою по всій товщі стінки дихальних шляхів, експресія профіброгенних pSmad 2 і 3 типів також була суттєво більшою в цій групі, а також мала тенденцію до збільшення в групі курців без маніфестного ХОЗЛ. Рівні інгібіторного pSmad 7 типу навпаки були знижені у пацієнтів з обструкцією дихальних шляхів [249]. Дослідження із вивчення ефектів гінзенозиду у хворих з ХОЗЛ показало покращення респіраторної функції за зменшення швидкості прогресування обструктивних порушень, опосередковане інгібуванням цим препаратом TGF- $\beta$ R1-Smad2/3 і епітеліально-мезенхімального переходу в бронхах, що ще раз підкреслює роль ТФР- $\beta$ 1/Smad в прогресуючому ремоделюванні дихальних шляхів при ХОЗЛ [250]. Встановлено, що рівень мРНК ТФР- $\beta$ 1 та білків ТФР- $\beta$ 1 у бронхіальному та альвеолярному епітелії у людей з ХОЗЛ приблизно вдвічі вищий, ніж у курців та колишніх курців, які не хворіють на ХОЗЛ [251]. В одному невеликому дослідженні, що включало 19 курців з ХОЗЛ, 15 курців з нормальною функцією легень, 14 колишніх курців з ХОЗЛ та 17 здорових людей, що не палять, досліджувалась експресія ТФР- $\beta$ 1 і фосфорильовані стимуляторні сигнальні Smad 2 і 3 типів в біоптатах бронхів і легневих судин. Експресія цих маркерів фіброзу в бронхіальних біоптатах була схожою з даними досліджень, приведених вище, додатково було виявлено активне залучення в процес фіброзоутворення ендотеліоцитів судин, що підкреслює системність процесу у пацієнтів з ХОЗЛ і високу функціональну активність ТФР- $\beta$ 1 на організмовому рівні [252]. Імунологічні дослідження мокротиння також продемонстрували, що кількість TGF- $\beta$  в індукованому мокротинні у пацієнтів з ХОЗЛ була вищою, ніж у здорових добровольців, включаючи і тих, які регулярно палили [253]. Експерименти виявили позитивну кореляцію між рівнем TGF- $\beta$  в клітинах мокротиння і тяжкістю обструкції дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ [254]. Кілька подібних за дизайном досліджень показали, що рівні TGF- $\beta$  негативно корелюють з ОФВ1 та ФЖЄЛ [255]. Підвищені концентрації TGF- $\beta$  у пацієнтів з ХОЗЛ відзначались не тільки в мокротинні та бронхіальних біоптатах, а й у крові,



що підкреслює потенційні системні наслідки ХОЗЛ у вигляді посиленого фіброзоутворення. Обстеження групи хворих на ХОЗЛ показало, що вищі рівні TGF- $\beta$  у сироватці крові спостерігались у пацієнтів з більш вираженим ступенем бронхообструкції, що оцінювався спірометрично за GOLD [256]. Навіть, у людей без встановленого ХОЗЛ, які не мають характерної респіраторної обструктивної симптоматики, але палять, спостерігається підвищення ТФР- $\beta$ 1. Дослідження концентрації ТФР- $\beta$ 1 в сироватці крові, в якому прийняли участь 59 вагітних жінок, що палять, і 66, які не палять, продемонструвало значно вищі рівні в першій групі [257]. В дослідженнях, які проводились на мишачих моделях, було показано, що вплив тютюнового диму шляхом пригнічення експресії інгібувальних сигнальних шляхів Smad6 та Smad7, сприяє підвищенню концентрації ТФР- $\beta$ 1, що знаходить своє відображення у виявлених при патоморфологічному дослідженні ознаках розвитку емфіземи легень - потовщенні стінок дрібних альвеол та їх фіброзі, апоптозі альвеолоцитів [258]. Спираючись на дані досліджень, порушення функції ниркової екскреції та ступінь інтерстиціального фіброзу нирок можна вважати надійними патологічними маркерами виникнення і прогресування ХХН. В якості маркера, що відображає стан гломерулярного апарату ми використовували ступінь АУ, а для оцінки ступеню фіброзу – концентрацію TGF- $\beta$  в плазмі крові, який більшість дослідників вважають ключовим профібротичним медіатором при запальних захворюваннях [259]. Результати, отримані нами, демонструють незначно підвищені рівні ТФР- $\beta$ 1 у пацієнтів із монопатологією ХОЗЛ, помірне підвищення цього маркера в плазмі крові хворих на ГХ, і особливо значне посилення експресії цього медіатора при коморбідному перебігу ХОЗЛ та ГХ, що свідчить про вагомий внесок ТФР- $\beta$ 1 в процеси ренального фіброзування, і узгоджується з даними інших подібних досліджень, де був показаний причинно-наслідковий зв'язок надмірної експресії ТФР- $\beta$ 1 з прогресуванням ниркового фіброзу на фоні цукрового діабету (ЦД), ГХ, ІХС, обструктивних респіраторних захворювань та пошкоджень, індукованих токсинами [260, 261].

Як уже повідомлялось, патобіологія ХХН є багатофакторною і зумовлена головним чином взаємодією оксидативного стресу, хронічного запалення низького



ступеня та нейроендокринного дисбалансу, що прискорює пошкодження нирок. Важливу роль в розвитку ХХН грає гіперекспресія таких прозапальних цитокінів, як фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін-1 бета (ІЛ-1 $\beta$ ) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6), разом з маркерами оксидативного стресу, включаючи малоновий діальдегід (МДА), продукти прискореного окислення білків та 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) [262]. Така мультифакторна природа впливів на функціонування нирок створює певні складнощі, як для ранньої діагностики, так і для стратифікації груп ризику ХХН. Тому наразі вивчається велика кількість потенційних біомаркерів та предикторів ренального ураження у різних групах хворих [263]. В дослідженні за участю 451 пацієнта з різними стадіями ХХН досліджувались показники запалення, маркери анемії, ліпідні фракції і власне показники структурної і функціональної спроможності нирок – рівень МАУ,  $\beta$ 2-МГУ, креатиніну, Cys, ШКФ та значення функціонального ниркового резерву (ФНР), прогностична цінність яких по відношенню до ХХН варіювалась в залежності від основних захворювань пацієнта. В якості запальних маркерів досліджувались IFN- $\gamma$ , ІЛ-17А, ІЛ-10, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-2, ІЛ-1. Однофакторний і багатофакторний регресійний аналіз показав значущі зв'язки між ІЛ-1, ІЛ-6 та прогресивним зниженням ШКФ [264]. Результати нашого експериментального дослідження демонструють високу прогностичну цінність ФНР, як маркера ранньої ренальної дисфункції, адже ми виявили, що у хворих з ХОЗЛ та ГХ ФНР, що визначався на фоні стимуляції гломерулярної фільтрації, був у 3,79 разів нижчим, ніж у здорових осіб, при тому, що базальна нестимульована ШКФ в цих двох групах суттєво не відрізнялась. Зміни функціональної спроможності нефронів відзначались і у хворих з ізольованим перебігом ГХ, у яких показники ФНР були в 2,11 разів нижче, ніж у здорових осіб. Також нами були виявлені взаємозв'язки між ступенем інтрагломерулярної гіпертензії, що виражається значенням ФНР, та ступенем навантаження АТ за результатами інтерпретації ДМАТ.

Деякі дослідники зазначають, що саме сімейство ІЛ-1 відіграє вирішальну роль в формуванні ниркової дисфункції, причому ІЛ-1 $\beta$  має велике значення в



імуноопосередкованому ураженні ендотелію ниркових гломерул, а ІЛ-1 $\alpha$  відіграє додаткову роль як молекула адгезії, що сприяє інфільтрації тканин імунними клітинами і, як наслідок, посилює запалення [265, 266]. Роль мікрозапалення, опосередкованого ефектами ІЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ІЛ-6, MCP-1, підтверджується досвідом ефективного застосування моноклональних антитіл до ІЛ-1 $\beta$ , яке призводило до зниження експресії запальних цитокінів і зменшення інфільтрації тубулоінтерстиціального епітелію імунними клітинами [267, 268].

В останні роки з'являється все більше досліджень, які наочно демонструють наявність субклінічного запалення при серцево-судинних захворюваннях. Мета-аналіз даних 19 досліджень, направлених на оцінку ефективності застосування колхіцину в якості протизапального засобу у пацієнтів з різними типами кардіоваскулярної патології, включаючи гострий перикардит, ІХС, СН, інфаркт міокарда, ГХ, а також з ЦД та дисліпідеміями, показав наявність підвищених концентрацій в крові цих хворих запальних біомаркерів, таких як СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-1 $\beta$  [269]. Дослідження профілів прозапальних цитокінів при коморбідному перебігу ГХ та хронічних запальних захворювань показало більш значні відхилення цих маркерів від референтних значень. В одному з подібних експериментів вивчалися рівні NLRP3, ІЛ-1 $\beta$  та інших запальних та метаболічно асоційованих маркерів у сироватці крові та слині у пацієнтів, що хворіли на ГХ та хронічний пародонтит. Дослідження включало 108 осіб, яких було розділено на 4 групи: 26 здорових добровольців, 24 пацієнти з пародонтитом, 26 хворих на ГХ і 32 коморбідні пацієнти з ГХ та пародонтитом. За результатами комплексного клініко-лабораторного обстеження коморбідні хворі мали вищі рівні загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ, СРБ, глюкози, а також значно вищі концентрації NLRP3, як у слині, так і в сироватці крові. При цьому вагомі кореляції спостерігалися між рівнями NLRP3 у сироватці крові та наявністю АГ, що продемонструвало прогностичну цінність цього маркера для ГХ зі встановленим пороговим значенням 0,68 нг/мл, в той час як пацієнти із моноперебігом пародонтиту показували вищі рівні NLRP3 в слині і майже нормальні – в крові. Подібні кореляції були помічені і стосовно ІЛ-1 $\beta$ , вміст якого в слині показав трохи



слабший зв'язок із ГХ. Певний вплив на таке значне підвищення NLRP3 та ІЛ-1 $\beta$  у пацієнтів з обома захворюваннями в порівнянні з особами, що мали монопатологію, може бути пов'язаний з тим, що коморбідні хворі були значно старшими, а також мали більше відсутніх зубів. Але навіть із врахуванням цих факторів, стає зрозуміло, що при коморбідному перебігу ГХ та пародонтиту рівень системного запалення помітно підвищений [270].

Як вже зазначалось, нині детально вивчаються патофізіологічні процеси, що призводять до ураження нирок при ХОЗЛ і є багато даних, що свідчать на користь імунного запалення з гіперпродукцією ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 і TNF- $\alpha$ , а також синтезом антитіл до базальної мембрани гломерул, що викликаний цією хворобою [271, 272]. Існують переконливі дані про те, що дисфункція епітеліального бар'єру слизової оболонки бронхів, яка розвивається при тривалому впливі тютюнового диму, і призводить до порушення цілісності щільних епітеліальних з'єднань в слизовій оболонці, дозволяючи проникнення подразників в підслизовий шар, є пусковим фактором для персистуючого запалення, і не тільки на рівні респіраторного тракту, а системно [273, 274]. Ці спостереження узгоджуються з нашими висновками та підтверджують концепцію, що епітеліальна дисфункція може виступати ключовою ланкою між хронічним запаленням дихальних шляхів та системною імунною активацією при ХОЗЛ. Показові результати вивчення прозапальних змін у хворих з ХОЗЛ були отримані в дослідженні, в яке було включено 100 пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ віком  $67,02 \pm 9,303$  роки, розділених на три групи: 55 осіб з легким та помірним ХОЗЛ (GOLD 1–2), 33 учасники з тяжким ХОЗЛ (GOLD 3) та 12 хворих з дуже тяжким ХОЗЛ (GOLD 4). В аналізованих групах спостерігались позитивні корелятивні зв'язки між концентраціями сироваткового ІЛ-8 та кумулятивним впливом біопалива, між ІЛ-6 та стажем куріння, що виражався індексом пачко-років, а також негативні зв'язки між ІЛ-6 та ФЖЄЛ. ШОЕ позитивно корелювала з індексом нічної десатурації, що пов'язує системне запалення з порушенням газообміну під час сну у хворих з ХОЗЛ [275]. Інші подібні дослідження, метою яких було виокремити прогностично надійні запальні біомаркери при ХОЗЛ, виявляли помірні корелятивні зв'язки між результатами



шкали задишки mMRC, показника ОФВ1 та нейтрофільно-лімфоцитарним співвідношенням (НЛС) [276, 277], між НЛС та фазами перебігу ХОЗЛ із помітним підвищенням НЛС під час загострення [278], між тромбоцитарно-лімфоцитарним співвідношенням та частотою загострень ХОЗЛ [279], між індексом BODE, який інтегрує ІМТ, ступінь задишки і толерантність до фізичного навантаження, та НЛС [280], між концентрацією ІЛ-6 та ступенем бронхообструкції, а також частотою загострень [281, 282], між ІЛ-8 та частотою загострень ХОЗЛ, ОФВ1, запальними змінами слизової оболонки бронхів, що були виявлені при дослідженні бронхоскопічних біоптатів [283, 284], між кількістю нейтрофілів в мокротинні, вмістом матриксних металопротеїназ, нейтрофільної еластази та ступенем бронхообструкції [285], між стійким системним запаленням низького ступеню, що проявлялось підвищеними рівнями СРБ, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, TNF- $\alpha$  та ступенем порушення вентиляційної спроможності легень, яка відображається зниженням ОФВ1, ФЖЄЛ, ОФВ1/ФЖЄЛ [286]. Всі перелічені запальні біомаркери, як відомо, мають безліч механізмів прямого та опосередкованого впливу на нирки, що врешті-решт призводить до формування гломерулосклерозу та тубулоінтерстиціального фіброзу.

Ретельно аналізувалась роль ІЛ-1 $\beta$ , як одного з найбільш потужних інфламаторних медіаторів, в патогенезі генерування системного перманентного запалення при ХОЗЛ. Отримані дані демонструють підвищені рівні ІЛ-1 $\beta$  під час загострень ХОЗЛ, при цьому було відзначено залежність концентрації інтерлейкіну від тяжкості загострення. Також дане дослідження з'ясувало, що рівень ІЛ-1 $\beta$  в цій когорті пацієнтів корелює з відсотком нейтрофілів, величиною СРБ та тривалістю паління [287, 288]. Подібні дані були отримані стосовно ІЛ-23, ІЛ-26, ІЛ-33, ІЛ-36, тимічного стромального лімфопоетину (TSLP) та кількості еозинофілів в мокротинні в дослідженні, що включало 225 хворих на стабільний ХОЗЛ, що додатково підтверджує саме персистуючий характер системного запалення у цих пацієнтів незалежно від фази перебігу ХОЗЛ на момент обстеження – загострення або стабільної фази [289-291]. Хоча при обстеженні 76 пацієнтів з ХОЗЛ (33 особи з низьким ризиком і 43 – з високим) все ж було відзначено, що пацієнти, які мають



часті та тяжкі загострення, і тому відносяться до групи високого ризику, мають більш високі рівні ІЛ-33, TSLP та інших запальних маркерів, ніж особи з групи низького ризику з рідкісними та легкими загостреннями. Рівні сироваткового ІЛ-33 (835,30 проти 770,30,  $p = 0,008$ ) та TSLP (102,20 проти 90,45,  $p < 0,001$ ) були вищими в групі високого ризику, ніж у групі низького ризику. Крім того, рівні цитокінів значно підвищуються при загостреннях в порівнянні зі стабільною фазою в обох групах хворих [292]. Вищенаведені результати цих та інших досліджень [293-295] узгоджуються з даними, які ми отримали при оцінці запальних змін у пацієнтів з ХОЗЛ – вищі рівні прозапального цитокіну ІЛ-1 $\beta$  визначались в групі пацієнтів, які анамнестично мали тяжкі та/або часті загострення, що ще раз підкреслює вагомую роль оцінки цих параметрів, як предикторів швидкого прогресування бронхообструктивних змін, а також як потенційного чинника формування ниркової дисфункції на фоні системного запалення.

Група вчених зі Швеції встановила, що поширеність як обструктивних, так і рестриктивних дисфункцій легень зростає зі зниженням ШКФ [296]. Існує також концепція, згідно з якою захворювання нирок можуть впливати на виникнення і прогресування респіраторної патології. Експерименти показали, що високий рівень ІЛ-1 $\beta$  опосередковує вплив ХХН на ризик пневмонії, а TNF- $\alpha$  – на виникнення БА і ХОЗЛ. Частка пацієнтів з ХХН- ІЛ-1 $\beta$ -пневмонією, ХХН- TNF- $\alpha$ -астмою та ХХН- TNF- $\alpha$ -ХОЗЛ становила 7,01%, 12,00% та 9,88% відповідно. Стосовно впливу ХОЗЛ на ризик виникнення ХХН дані цих же досліджень виділяють такі патогенетичні ланки: хронічна гіпоксія та ішемія нирок, вазоконстрикція ренальних судин, системне запалення, опосередковане цитокінами, посилення фіброзу нирок, токсичність ліків, особливо при тривалому застосуванні глюкокортикостероїдів (ГКС) та антибактеріальних препаратів при загостреннях ХОЗЛ [297]. Є кілька досліджень, що підтвердили вплив запалення при ХОЗЛ на формування дисфункції нирок. Зокрема, в когорті хворих на ХОЗЛ, що мали 3 і більше помірних та/або тяжких загострень за останній рік, і вищі рівні ІЛ-6 та TNF- $\alpha$ , відзначили більш високі рівні креатиніну сироватки, і відповідно знижені показники ШКФ, а також ознаки системної судинної дисфункції, що на рівні



ниркового кровообігу проявлялась підвищенням індексу резистивності ренальних судин [298, 299]. Наш протокол обстеження включав ультразвукове доплерівське дослідження ренальної гемодинаміки у пацієнтів з монопатологією ГХ, з монопатологією ХОЗЛ, та з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ, і у здорових осіб, в ході якого ми підтвердили наявність змін ниркового кровотоку, що виражались достовірним зростанням показників  $V_{ps}$ ,  $V_d$  і  $TAMX$ ,  $RI$  (індекс резистентності) та  $PI$  (пульсаційний індекс) на рівнях ЗС, СГ і МГ НА у пацієнтів з усіх трьох досліджуваних груп в порівнянні зі здоровими добровольцями, причому найбільш виражені зміни ренальної гемодинаміки відзначались у хворих з коморбідним перебігом ГХ та ХОЗЛ. Сумація головних пошкоджувальних чинників при коморбідному перебігу ХОЗЛ, що характеризується запаленням та гіпоксією, та ГХ, для якої характерна ендотеліальна дисфункція та зміни судинної жорсткості, обумовлює більш значущі зміни лінійних швидкісних показників та індексів судинної резистентності у цих пацієнтів. Також ми виявили високу частоту асоціації підвищення ренальної васкулярної резистивності з АУ у пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ, що дає підстави вважати ці показники взаємоасоційованими маркерами пошкодження гломерул на структурному та функціональному рівнях.

Комплексно обстеживши 109 пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ та 95 здорових осіб, науковці виявили підвищені в порівнянні з референтними межами значення таких прозапальних цитокінів, як  $IL-1\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ ,  $IL-8$ ,  $TNF-\alpha$ , СРБ, фібриноген, позаклітинний аденозинтрифосфат (eATP), позаклітинний білок теплового шоку 70 (eHsp70) у хворих, що мали ХОЗЛ. Також у осіб з обох груп в ході лабораторного обстеження визначали рівень сечової кислоти та креатиніну в сироватці крові. Кластерний аналіз продемонстрував найбільш щільні зв'язки між  $IL-1\beta$ , eATP, eHsp70 та маркерами ренальної дисфункції – підвищеним рівнем креатиніну та зниженою ШКФ [300]. В ході власного дослідження ми також відзначили статистично значущу елевацію рівнів прозапальних цитокінів і маркерів ренальної дисфункції у хворих з ХОЗЛ та ГХ, що узгоджується з даними, отриманими іншими науковцями. Найбільш виражене зростання цих біомаркерів спостерігалось саме в групі хворих з коморбідним перебігом цих двох нозологій – рівень  $IL-1\beta$



перевищував нормальні порогові значення в 7,23 рази, ТФР- $\beta$ 1 – в 10,73 рази, вираженість АУ – у 19,13 рази і  $\beta$ 2-МГУ – в 7,06 рази. Ці дані підтверджують синергічний вплив патофізіологічних механізмів цих захворювань, основними з яких є цитокіновий проінфламаторний дисбаланс, прискорений фіброгенез та поліетіологічна ендотеліальна дисфункція, які в сукупності створюють умови для більш раннього виникнення та більш швидкого прогресування ХХН у даної когорти пацієнтів.

Важливо відзначити, що метаболічне запалення, індуковане ожирінням, також робить вагомий внесок в індукцію ХХН. Він опосередкований імунною лімфоцитарною дисрегуляцією, що проявляється порушенням функцій Т-, НК- та В-клітин, а саме збільшенням частки цитотоксичних Gzma<sup>+</sup> НК-клітин та Derl3<sup>+</sup> плазматичних клітин. Важливу роль в цьому процесі за даними експериментів на тваринних моделях грають ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2 [301]. Обстеження осіб з ХОЗЛ та ознаками ренальних порушень показало, що пацієнти, які додатково мали надмірну масу тіла або ожиріння демонстрували вищі рівні не тільки адипогенних метаболітів з потенційно ушкоджуючими властивостями – резистину та адипонектину, але й прозапальних цитокінів - ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-18 та TNF- $\alpha$  [302, 303]. В ході нашого дослідження ми також відзначили, що пацієнти із надмірною масою тіла та ожирінням загалом мають вищі рівні СРБ та ІЛ-1 $\beta$ , що корелює зі ступенем АУ і зниженням ФНР, а отже справляє певний вплив на формування ренальної дисфункції.



## ВИСНОВКИ

Висока поширеність ГХ і ХОЗЛ та елевація верифікації кейсів безсимптомного порушення функціонального стану нирок у осіб із кардіоваскулярною і бронхолегеневою патологіями може сприяти взаємопотенцюванню патогенетичних механізмів розвитку ренальної дисфункції. Тому актуальним є дослідження ключових патофізіологічних процесів формування та пошук нових субклінічних предикторів прогресування нефропатії при ГХ на тлі ХОЗЛ. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального завдання внутрішньої медицини, яке полягає в удосконаленні вивчення деяких аспектів діагностики, факторів ризику та прогнозування ураження нирок у осіб з коморбідним перебігом ГХ у поєднанні з ХОЗЛ шляхом визначення клініко-прогностичної ролі цитокінового балансу та активності інфламаторно-фібротичних процесів як можливих патогенетичних детермінант у розвитку порушень функціонального стану нирок.

1. Ізольований перебіг ГХ чи ХОЗЛ супроводжуються відповідними змінами функціонального стану нирок, але їх коморбідність асоціюється з найбільш глибоким виснаженням адаптаційних можливостей нирок – в останній групі у 72,62% хворих були верифіковані безсимптомні субклінічні комбінації різних ознак ренальної дисфункції (порушення ФНР, МАУ,  $\beta$ 2-МГУ), причому ступінь їх змін в найбільшій мірі детермінували такі показники, як вік хворих, тривалість АГ та ступінь бронхообструкції при ХОЗЛ. Водночас у хворих із коморбідністю статистично частіше реєструвалася МАУ ( $\chi^2=8,49$ ;  $p=0,004$ ) та підвищена екскреція  $\beta$ 2-МГУ ( $\chi^2=14,77$ ;  $p<0,001$ ) у порівнянні з ізольованою ГХ.

2. У хворих при коморбідності ГХ та ХОЗЛ має місце достовірна активація як прозапальної, так і профібротичної ланок імунної відповіді (елевація ІЛ-1 $\beta$  та ТФР- $\beta$ 1 на 117,79% ( $p<0,01$ ) та 45,80% ( $p<0,05$ ), відповідно, у порівнянні із монопатологією ГХ), що вказує на синергічний ефект АГ та хронічного



запалення/гіпоксії у розвитку системного інфламаторно-фібротичного фенотипу, потенційно залученого до формування нефропатії.

3. В рамках статистичного моделювання побудоване рівняння множинної регресії, яке демонструє, що в умовах поєднання ГХ та ХОЗЛ порушення екскреції альбуміну з сечею в найбільшій мірі визначається ступенем цитокінового дисбалансу, тяжкістю гіпербаричного навантаження АГ за даними ДМАТ, виразністю симптомів ХОЗЛ і біологічним віком хворих та дозволяє із 95% вірогідністю персонально спрогнозувати апріорний рівень співвідношення альбумін/креатинін сечі згідно формули  $uACR = 14,565 \times IL-1\beta + 0,07124 \times ШГСАТ_{доба} + 4,855 \times САТ + 0,15145 \times ТФР-\beta_1 + 2,0141 \times Вік$  хворого  $- 203,714$  при  $R = 0,873$ ;  $R^2 = 0,763$ ,  $R^2_{норм.} = 0,618$ ;  $F = 15,29$ ,  $p < 0,01$ .

4. Результати проведеного кластерного аналізу з аналізом дендрограми продемонстрували наявність у хворих на ГХ на тлі ХОЗЛ категорій G2-G3a (за рівнем ШКФ) та A1-A3 (за ступенем персистуючої АУ) на субклінічному етапі (згідно KDIGO, 2012) ієрархічно організованої системи взаємозв'язків, в якій інфламаторно-фібротичні та гемодинамічні механізми, а також тяжкість клінічного перебігу ХОЗЛ формують патогенетичне ядро для розвитку ренальної дисфункції в рамках концепції кардіо-пульмо-ренального континууму. Це підтверджує багатофакторний характер формування нефротропних змін при ГХ на фоні ХОЗЛ і підкреслює ключову роль системного запального процесу в прогресуванні ниркової дисфункції у даної когорти хворих.

5. Проведений кореляційний аналіз дозволив виявити наявність системних патофізіологічних взаємовідношень між показниками ниркової функції та маркерами запалення/профібротичної активності, з одного боку, та параметрами якості життя за анкетами SF-36/SGRQ, з іншого. Кореляційна матриця продемонструвала наявність щільних інтегральних асоціацій між ступенем порушення стану нирок і метаболізмом цитокінів із параметрами психофізичного функціонування та респіраторними симптомами згідно зазначених опитувальників при коморбідності ГХ та ХОЗЛ.



6. Відносний ризик 1,5 річного зниження ШКФ на 10% у поєднанні з дебютом МАУ у пацієнтів з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ та рівнем ІЛ- $\beta$ 1 >15 пг/мл у 5,6 разів ( $p < 0,001$ ) вищий у порівнянні з хворими, у яких концентрація даного цитокіну нижче зазначеної величини (80,0% vs 14,29%; RR = 5,598; 2,12-8,41). При цьому відношення шансів OR розвитку ренальної дисфункції також значно зростає і перевищує 20-кратний рівень (Odds 4,0 vs 0,167; OR = 24; при стандартній помилці 1,339 та СІ 1,741–330,82), порівняно з когортою пацієнтів з рівнем ІЛ- $\beta$ 1 менше 15 пг/мл.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В рамках субклінічного виявлення ознак ренальної дисфункції при синтропії ГХ та ХОЗЛ, зокрема традиційних маркерів (АУ та ШКФ), рекомендована оцінка адаптаційного резерву фільтрації (за кліренсом ендogenous креатинину до та після протеїнової стимуляції) і визначення рівня сечової екскреції  $\beta$ 2-МГ.

2. Чоловіків старше 50 років з ГХ із 3 ступенем АГ на тлі ХОЗЛ, при тривалості коморбідного анамнезу більше 5 років, необхідно стратифікувати до групи високого ризику розвитку ураження нирок, що потребує регулярного нефроакцентованого обстеження та розгляд питання про персональне формування ренопротективної стратегії.

3. При коморбідному перебігу ГХ та ХОЗЛ необхідно досліджувати рівень ІЛ- $\beta$ 1, причому підвищення його сироваткового рівня  $>15$  пг/мл (при відсутності інших провокуючих факторів елевації ІЛ- $\beta$ 1) свідчить про високий ризик розвитку ренальної дисфункції та вимагає систематичного контролю функціонального статусу нирок, включаючи обов'язкове щорічне моніторування лабораторних маркерів нефропатії (ШКФ, ФНР, АУ, МГУ).

4. У осіб із супутнім перебігом ГХ та ХОЗЛ для достовірного прогнозування вірогідності розвитку нефропатії, а саме досягнення кінцевої сурогатної точки «падіння ФНР  $>50\%$  + дебют МАУ», необхідно використовувати формулу logit-моделі:  $p=1/(1+e^{-z})$ , де  $z = -5,17 + 0,021 \times \text{ТФР-}\beta 1$  (чутливість 90,91%, специфічність 89,47%, позитивна та негативна передбачувальна значущість 83,33% і 94,44%).

5. У хворих на ГХ в поєднанні із ХОЗЛ раціонально визначати активність експресії ТФР- $\beta$ 1, який виступає не тільки як маркер фіброзу, запалення, імуносупресії, а й як предиктор порушення функціонального статусу нирок та потенційний критерій ефективності нефропротекції.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Несен, А. О., Козар, В. В., Бутко, Я. О., та ін. МікроРНК як універсальні регулятори клітинних процесів та їх застосування в клінічній практиці при хворобах нирок. Огляд. *Український терапевтичний журнал*. 2025. №1. С. 84–88. <https://doi.org/10.30978/UTJ2025-1-84>
2. Jager, K. J., Kovesdy, C., Langham, R., et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int*. 2019. Vol. 96(5). P. 1048–1050. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012>
3. Mehdi Chouit, E., Rachdi, M., Bellafkih, M., et al. Interpretable machine learning for chronic kidney disease prediction: Insights from SHAP and LIME analyses. *PloS one*. 2026. Vol. 21(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0343205>
4. Nakano, H., Chirinos, J. A. Arterial Stiffness and Renal Outcomes: Insights into the Vascular-Renal Connection. *Kidney360*. 2026. Vol. 7(2). P. 223–225. <https://doi.org/10.34067/KID.0000001102>
5. Савічева, К. О., Несен, А. О., Чернишов, В. А. Копептин як біомаркер функціонального стану нирок у хворих на діабетичну хворобу нирок у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Огляд. *Український терапевтичний журнал*. 2025. №4. С. 68–76. <https://doi.org/10.30978/UTJ2025-4-68>
6. Ledet, C. B., Arslan, M., Van Dyke, K., et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with kidney function decline in adults undergoing cardiovascular disease screening. *Kidney360*. 2026. Vol. 7(2). P. 291–301. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000973>
7. Kwon, C. H., Kang, J., Sung, K. C. Sex differences in the relationship between arterial stiffness and incidence of chronic kidney disease. *J Atheroscler Thromb*. 2025. Vol. 32(6). P. 723–733. <https://doi.org/10.5551/jat.65055>
8. Chirinos, J. A., Segers, P., Hughes, T., Townsend, R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019. Vol. 74(9). P. 1237–1263. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.012>



9. Tesfaigzi, Y., Yildirim, A. Ö., Polverino, F., et al. New approaches to uncover COPD pathobiology and develop therapies. *JCI insight*. 2026. Vol. 11(4). P. e199693. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.199693>
10. Гріднєв, О.Є., Антонова, І.В. Клініко-патогенетичні аспекти коморбідної патології в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця. *Український терапевтичний журнал*. 2025. №1. С. 18–26. <https://doi.org/10.30978/UTJ2025-1-18>
11. Златкіна, В.В. Патогенетичні аспекти коморбідності за хронічного обструктивного захворювання легень, кардіоваскулярної патології і цукрового діабету 2 типу. Огляд. *Український терапевтичний журнал*. 2025. №1. С. 97–107. <https://doi.org/10.30978/UTJ2025-1-97>
12. Espi, M., Charmetant, X., Fusil, F., et al. Chronic Kidney Disease-Associated Defect in Humoral Immune Response Is Driven by Inflammation. *Toxins*. 2026. Vol. 18(2). P. 104. <https://doi.org/10.3390/toxins18020104>
13. Більченко, А. О., Копиця, М. П., Петюніна, О. В., та ін. Прогностичне значення маркера супресії туморогенності 2, ендотеліну-1, фактора інгібування міграції макрофагів, інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST і зниженою швидкістю клубочкової фільтра. *Український терапевтичний журнал*. 2024. №3. С. 52–58. <https://doi.org/10.30978/UTJ2024-3-52>
14. Крахмалова, О. О., Самохіна Л. М., Харченко, Ю. Є. Антиоксидантна активність у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та ішемічною хворобою серця. *Український терапевтичний журнал*. 2018. №3-4. С. 62–72. <https://doi.org/10.30978/UTJ2018-3-4-62>
15. Kanamori, M., Sato, I., Koo, C. X., et al. Selective blockade of latent TGF- $\beta$ 1 activation suppresses tissue fibrosis with good safety. *Communications medicine*. 2026. Vol. 6 (131). <https://doi.org/10.1038/s43856-026-01408-w>
16. Kjeldsen, S. E. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacological Research*. 2018. Vol. 129. P. 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.003>



17. MacDonald, C. J., Madika, A. L., Lajous, M., et al. Association between cardiovascular risk-factors and venous thromboembolism in a large longitudinal study of French women. *Thrombosis Journal*. 2021. Vol. 19 (58). <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00310-w>
18. Goorani, S., Zangene, S., Imig, J. D. Hypertension: A Continuing Public Healthcare Issue. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26 (1). P. 123. <https://doi.org/10.3390/ijms26010123>
19. Melton, E., Qiu, H. Interleukin-1 $\beta$  in multifactorial hypertension: inflammation, vascular smooth muscle cell and extracellular matrix remodeling, and non-coding RNA regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22(16). P. 8639. <https://doi.org/10.3390/ijms22168639>
20. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021. Vol. 398. P. 957–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
21. Zhou, B., Perel, P., Mensah, G. A., et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021. Vol. 18. P. 785–802. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8>
22. Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., et al. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020. Vol. 75(6). <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
23. Stanaway, J. D., Afshin, A., Gakidou, E., et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 2018. Vol. 392. P. 1923–1994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)
24. Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., et al. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019. Vol. 139(10). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>



25. Mozaffarian, D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. 2016. Vol. 133(2). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585>
26. Boateng, E. B., Ampofo, A. G. A glimpse into the future: modelling global prevalence of hypertension. *BMC Public Health*. 2023. Vol. 23 (1906). <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16662-z>
27. Xu, C., Li, M., Meng, W., et al. Etiological diagnosis and personalized therapy for hypertension: a hypothesis of the REASOH classification. *J. Pers. Med*. 2023. Vol. 13(2). P. 261. <https://doi.org/10.3390/jpm13020261>
28. Alexander, M. R., Hank, S., Dale, B. L., et al. A single nucleotide polymorphism in SH2B3/LNK promotes hypertension development and renal damage. *Circ. Res*. 2022. Vol. 131(9). <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.320625>
29. Padmanabhan, S., Dominiczak, A. F. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat. Rev. Cardiol*. 2021. Vol. 18. P. 235–250. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00466-4>
30. Madhur, M. S., Eljovich, F., Alexander, M. R., et al. Hypertension: Do inflammation and immunity hold the key to solving this epidemic? *Circ. Res*. 2021. Vol. 128(7). <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318052>
31. Pfeiler, S., Winkels, H., Kelm, M., et al. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease. *Cytokine*. 2019. Vol. 122. P. 154215. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.11.009>
32. Jafri, S. Immune regulation of systemic hypertension, pulmonary arterial hypertension, and preeclampsia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2017. Vol. 313(6). P. R693-R705 <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00259.2017>
33. Zheng, M., Su, W., Tian, L., et al. Vascular Aging: A Central Driver of Multimorbidity. *Ageing research reviews*. 2026. Vol. 118. P. 103117. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2026.103117>
34. Urwyler, S. A., Ebrahimi, F., Burkard, T., et al. IL (Interleukin)-1 receptor antagonist increases angiotensin II and aldosterone levels in obese individuals.



*Hypertension*. 2020. Vol. 75(6).

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13982>

35. Rothman, A. M., MacFadyen, J., Thuren, T., et al. Effects of interleukin-1 $\beta$  inhibition on blood pressure, arterial stiffness, and endothelial function: a randomized trial. *Hypertension*. 2020. Vol. 75(2).

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13642>

36. Gaydarski, L., Petrova, K., Stanchev, S., et al. Morphometric and Molecular Interplay in Hypertension-Induced Cardiac Remodeling with an Emphasis on the Potential Therapeutic Implications. *International journal of molecular sciences*. 2025. Vol. 26(9). P. 4022. <https://doi.org/10.3390/ijms26094022>

37. Ma, J., Li, Y., Yang, X., et al. Signaling pathways in vascular function and hypertension: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023. Vol. 8 (168). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01430-7>

38. Mata-Cases, M., Franch-Nadal, J., Real, J., et al. Prevalence and coplevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019. Vol. 9(10). P. e031281. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031281>

39. Adamson, R., Swenson, E. R. Acetazolamide Use in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pros and Cons. *Ann Am Thorac Soc*. 2017. Vol. 14 (7). P. 1086–1093. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201701-016FR>

40. Romagnani, P., Remuzzi, G., Glassock, R., et al. Chronic kidney disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017. Vol. 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88>

41. Murray, C. J. L., Aravkin, A. Y., Zheng, P., et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020. Vol. 396. P. 1223–1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)

42. Mills, K. T., Stefanescu, A., He, J., et al. The global epidemiology of hypertension. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020. Vol. 16. P. 223–237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>



43. Delrue, C., Speeckaert, M. M. Beyond Blood Pressure: Emerging Pathways and Precision Approaches in Hypertension-Induced Kidney Damage. *International journal of molecular sciences*. 2025. Vol. 26(15). P. 7606. <https://doi.org/10.3390/ijms26157606>
44. Zhang, C., He, X., Murphy, S. R., et al. Knockout of dual-specificity protein phosphatase 5 protects against hypertension-induced renal injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2019. Vol. 370. P. 206–217. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.258954>
45. Guo, J., Guo, X., Sun, Y., et al. Application of omics in hypertension and resistant hypertension. *Hypertens.Res.* 2022. Vol. 45. P. 775–788. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00885-5>
46. Tsur, A. M., Akavian, I., Derazne, E., et al. Adolescent blood pressure and the risk for early kidney damage in young adulthood. *Hypertension*. 2022. Vol. 79(5). <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18748>
47. Xu, Z., Luo, W., Chen, L., et al. Ang II (Angiotensin II)–induced FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1) activation in tubular epithelial cells promotes hypertensive kidney fibrosis and injury. *Hypertension*. 2022. Vol. 79(9). <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18657>
48. Miller, B., Palygin, O., Rufanova, V. A., et al. p66Shc regulates renal vascular tone in hypertension-induced nephropathy. *J. Clin. Investig.* 2016. Vol. 126(7). P. 2533–2546. DOI: 10.1172/JCI75079.
49. Long, A., Salvo, M., et al. Finerenone: a novel mineralocorticoid receptor antagonist for cardiorenal protection in CKD and T2DM. *Ann. Pharmacother.* 2022. Vol. 56(9). P. 1041-1048. <https://doi.org/10.1177/10600280211059577>
50. Bitzer, M., Ju, W., Subramanian, L., et al. The Michigan O'Brien Kidney Research Center: transforming translational kidney research through systems biology. *Am. J. Physiol. Physiol.* 2022. Vol. 323(4). P. F401-F410. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00091.2022>
51. Tsai, C.H., Pan, C.T., Chang Y.Y., et al. Aldosterone excess induced mitochondria decrease and dysfunction via mineralocorticoid receptor and oxidative



- stress in vitro and in vivo. *Biomedicines*. 2021. Vol. 9(8). P. 946.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9080946>
52. Otsuka, H., Abe, M., Kobayashi, H., et al. The effect of aldosterone on cardiorenal and metabolic systems. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24(6). P. 5370.  
<https://doi.org/10.3390/ijms24065370>
53. Barbaro, N. R., Foss, J. D., Kryshnal, D. O., et al. Dendritic cell amiloride-sensitive channels mediate sodium-induced inflammation and hypertension. *Cell Rep.* 2017. Vol. 21. P. 1009–1020. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.002>
54. Andersen, H., Hansen, M. H., Buhl, K. B., et al. Plasminogen deficiency and amiloride mitigate angiotensin II-induced hypertension in type 1 diabetic mice suggesting effects through the epithelial sodium channel. *JAHA*. 2020. Vol 9 (23).  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016387>
55. Xu, N., Jiang, S., Persson, P. B., et al. Reactive oxygen species in renal vascular function. *Acta Physiol.* 2020. Vol. 229. P. e13477.  
<https://doi.org/10.1111/apha.13477>
56. Wenzel, U. O., Ehmke, H., Bode, M., et al. Immune mechanisms in arterial hypertension. *Recent. Adv. Cell Tissue Res.* 2021. Vol. 385. P. 393–404.  
<https://doi.org/10.1007/s00441-020-03409-0>
57. Camargo, L. L., Rios, F. J., Montezano, A. C., et al. Reactive oxygen species in hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.* 2025. Vol. 22. P. 20–37.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-024-01062-6>
58. Pichler, R., Afkarian, M., Dieter, B. P., et al. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. *Am. J. Physiol. Physiol.* 2017. Vol. 312(4). P. F716-F731.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00314.2016>
59. Ratliff, B. B., Abdulmahdi, W., Pawar, R., et al. Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2016. Vol. 25(3). P. 119–146.  
<https://doi.org/10.1089/ars.2016.6665>
60. Zhang, J., Fallahzadeh, M. K., McCullough, P. A., et al. Aging male spontaneously hypertensive rat as an animal model for the evaluation of the interplay



between contrast-induced acute kidney injury and cardiorenal syndrome in humans. *Cardiorenal Med.* 2017. Vol. 7(1). P. 1–10. <https://doi.org/10.1159/000447542>

61. Chu, H., Qin, Z., Ma, J., et al. Calcium-sensing receptor (CaSR)-mediated intracellular communication in cardiovascular diseases. *Cells.* 2022. Vol. 11(19). P. 3075. <https://doi.org/10.3390/cells11193075>

62. Sundararaman, S. S., Van Der Vorst, E. P. C., et al. Calcium-sensing receptor (CaSR), its impact on inflammation and the consequences on cardiovascular health. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22(5). P. 2478. <https://doi.org/10.3390/ijms22052478>

63. Iamartino, L., Brandi, M. L., et al. The calcium-sensing receptor in inflammation: recent updates. *Front. Physiol.* 2022. Vol. 13. P. 1059369. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1059369>

64. Werner, L. E., Wagner, U., et al. Calcium-sensing receptor-mediated NLRP3 inflammasome activation in rheumatoid arthritis and autoinflammation. *Front. Physiol.* 2023. Vol. 13. P. 1078569. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1078569>

65. Zhang, W., Sun, R., Zhong, H., et al. CaSR participates in the regulation of vascular tension in the mesentery of hypertensive rats via the PLC-IP3/AC-V/cAMP/RAS pathway. *Mol. Med. Rep.* 2019. Vol. 20. P. 4433-4448. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10620>

66. Zhang, X., Hong, S., Qi, S., et al. NLRP3 inflammasome is involved in calcium-sensing receptor-induced aortic remodeling in SHR. *Mediat. Inflamm.* 2019. Vol. 2019. P. 6847087. <https://doi.org/10.1155/2019/6847087>

67. Lu, X., Crowley, S. D., et al. Actions of immune cells in the hypertensive kidney. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2020. Vol. 29(5). P. 515–522. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000635>

68. Schiffrin, E. L. S-40-1: inflammation and immunity in hypertension. *J. Hypertens.* 2023. Vol. 41(1). P. e90. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000913592.41308.0b>

69. Wen, Y., Crowley, S. D., et al. Renal effects of cytokines in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2018. Vol. 27(2). P. 70–76. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000385>



70. Rahman, M., Arifaj, D., Hering, L., et al. Abstract 129: role of human T cells in experimental hypertension and hypertensive kidney damage. *Hypertension*. 2022. Vol. 79(1). [https://doi.org/10.1161/hyp.79.suppl\\_1.129](https://doi.org/10.1161/hyp.79.suppl_1.129)
71. Comeau, K., Caillon, A., Paradis, P., et al. Determination of interleukin-17A and interferon- $\gamma$  production in  $\gamma\delta$ , CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup> T cells isolated from murine lymphoid organs, perivascular adipose tissue, kidney, and lung. *BIO Protoc*. 2023. Vol. 13(10). <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.4679>
72. Hao, X., Liu, Y., Hailaiti, D., et al. Mechanisms of inflammation modulation by different immune cells in hypertensive nephropathy. *Front. Immunol*. 2024. Vol. 15. P. 1333170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1333170>
73. Mattson, D. L. Immune mechanisms of salt-sensitive hypertension and renal end-organ damage. *Nat. Rev. Nephrol*. 2019. Vol. 15(5). P. 290–300. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0121-z>
74. Orejudo, M., Rodrigues-Diez, R. R., Rodrigues-Diez R., et al. Interleukin 17A participates in renal inflammation associated to experimental and human hypertension. *Front. Pharmacol*. 2019. Vol. 10. P. 1015. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01015>
75. Ulrich, C., Wildgrube, S., Fiedler, R., et al. NLRP3 inflammasome activation in hemodialysis and hypertensive patients with intact kidney function. *Toxins*. 2020. Vol. 12(11). P.675. <https://doi.org/10.3390/toxins12110675>
76. Zhang, Y., Arzaghi, H., Ma, Z., et al. Epigenetics of hypertensive nephropathy. *Biomedicines*. 2024. Vol. 12(11). P. 2622. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112622>
77. Cortvrindt, C., Speeckaert, R., Moerman, A., et al. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases. *Pathology*. 2017. Vol. 49(3). P. 247–258. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.01.003>
78. Wang, W., Lu, Y., Hu, X., et al. Interleukin-22 exacerbates angiotensin II-induced hypertensive renal injury. *Int. Immunopharmacol*. 2022. Vol. 109. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108840>



79. Ogino, S., Yoshikawa, K., Nagase, T., et al. Roles of the mechanosensitive ion channel Piezo1 in the renal podocyte injury of experimental hypertensive nephropathy. *Hypertens. Res.* 2024. Vol. 47(3). P. 747–759. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01536-z>
80. Kliewe, F., Siegerist, F., Hammer E., et al. Zyxin is important for the stability and function of podocytes, especially during mechanical stretch. *Commun. Biol.* 2024. Vol. 7(1). P. 446. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06125-5>
81. Tanaka, T. A mechanistic link between renal ischemia and fibrosis. *Med. Mol. Morphol.* 2017. Vol. 50. P. 1 – 8. <https://doi.org/10.1007/s00795-016-0146-3>
82. Hajime, N., Kidokoro, K., Satoh, M., et al. A14340 Endothelial dysfunction exacerbates renal tubular cell injury through inflammasome activation in hypertensive model mice. *J. Hypertens.* 2018. Vol. 36. P. e76. DOI: 10.1097/01.hjh.0000548299.47618.fl.
83. Verzola, D., Russo, E., Bianca Bertolotto, M., et al. FC027: uric acid stimulates cytoskeleton pathways in vascular smooth muscle cells through F-ACTIN polymerization and Atrogin, Asma and SM22 up regulation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022. Vol. 37(3). <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac100.003>
84. Fan, F., Geurts, A. M., Pabbidi, M. R., et al. A mutation in  $\gamma$ -adducin impairs autoregulation of renal blood flow and promotes the development of kidney disease. *JASN.* 2020. Vol. 31(4). P. 687–700. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019080784>
85. Trott, A. J., Greenwell, B. J., Karhadkar, T. R., et al. Lack of food intake during shift work alters the heart transcriptome and leads to cardiac tissue fibrosis and inflammation in rats. *BMC biology.* 2022. Vol. 20(1). P. 58. <https://doi.org/10.1186/s12915-022-01256-9>
86. Vandenwijngaert, S., Ledsky, C.D., Lahrouchi, N., et al. Blood pressure-associated genetic variants in the natriuretic peptide receptor 1 gene modulate guanylate cyclase activity. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2019. Vol. 12(8). <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002472>



87. Mira, F. S., Oliveiros, B., Carreira, I. M., et al. Genetic variants related to increased CKD progression—a systematic review. *Biology*. 2025. Vol. 14(1). P. 68. <https://doi.org/10.3390/biology14010068>
88. Villagomez Fuentes, L. E., Algharably, E. A., Toepfer, S., et al. Effect of a common UMOD variant on kidney function, blood pressure, cognitive and physical function in a community-based cohort of older adults. *J. Hum. Hypertens*. 2022. Vol. 36. P. 983–988. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00608-2>
89. Chao, C.T., Kuo, F.C., Lin, S.H., et al. Epigenetically regulated inflammation in vascular senescence and renal progression of chronic kidney disease. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2024. Vol. 154. P. 305–315. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.09.012>
90. Pandey, K. N. Genetic and epigenetic mechanisms regulating blood pressure. *Hypertension*. 2024. No 84(7). <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22072>
91. Fanelli, C., Arias, S. C. A., Machado, F. G., et al. Innate and adaptive immunity are progressively activated in parallel with renal injury in the 5/6 renal ablation model. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 3192. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02915-6>
92. Caillon, A., Paradis, P., Schiffrin, E. L., et al. Role of immune cells in hypertension. *Br. J. Pharmacol.* 2019. Vol. 176(12). P. 1818–1828. <https://doi.org/10.1111/bph.14427>
93. Neumann, K., Tiegs, G. Immune regulation in renal inflammation. *Cell Tissue Res.* 2021. Vol. 385(2). P. 305–322. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03351-1>
94. Webster, A.C., Nagler, E.V., Morton, R.L., et al. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2017. Vol. 389. P. 1238–1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
95. Kaur, P., Saxena, N., You, A.X., et al. Effect of multimorbidity on survival of patients diagnosed with heart failure: a retrospective cohort study in Singapore. *BMJ Open*. 2018. Vol. 8(5). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021291>
96. Wu, I. W., Chang, L.C., Wu, Y.L., et al. Gut flora metagenomic analysis coupled with metabolic and deep immune profiling in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2024. Vol. 39(8). P. 1333–1343. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae013>



97. Jiang, X., Mahfoud, F., Li, W., et al. Efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation in Chinese patients with uncontrolled hypertension: the randomized, sham-controlled, multi-center Iberis-HTN trial. *Circulation*. 2024. Vol. 150 (20). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069215>
98. Xu, L., Fu, M., Chen, D., et al. Endothelial-specific deletion of Ets-1 attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrosis via suppression of endothelial-to-mesenchymal transition. *BMB Rep*. 2019. Vol. 52. P. 595–600. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.10.206>
99. Zhang, X., Fu, J., Wang, W., et al. Diagnosis of Chronic obstructive pulmonary disease based on deep learning and auscultation lung sound. *Biomed. Signal Process. Control*. 2026. 112 (B). <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2025.108438>
100. Eusterbrock, S. T., Jochheim, R. J., Badke, M., et al. Effekte einer begleiteten Nachsorge in der Post-Reha-Phase bei COPD-Patienten: eine kontrollierte Studie [Effects of Supported Aftercare in the Post-Rehabilitation Phase in COPD Patients: A Controlled Study]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2021. Vol. 75(12). P. 929–941. <https://doi.org/10.1055/a-1507-9057>
101. Лемко, О.І., Гайсак, М.О., Решетар Д.В. Коморбідні стани при хронічному обструктивному захворюванні легень: вивчені та дискусійні питання. *Український терапевтичний журнал*. 2021. №2. С. 57–65. <https://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-57>
102. Bagdonas, E., Raudoniute, J., Bruzauskaite, I., et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015. Vol. 10(1). P. 995–1013. <https://doi.org/10.2147/COPD.S82518>
103. Dal Negro, R. W., Turco, P., Povero, M. Sensitivity and specificity of various lung function parameters recommended for phenotyping COPD in clinical practice. *Respiratory medicine*. 2025. Vol. 246. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108256>
104. Peng, H., Zhou, Y., Lu, S., et al. Predicting the frequent exacerbator phenotype in COPD: development and validation of a multicenter real-world prediction



- model. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2025. Vol. 25. P. 443. <https://doi.org/10.1186/s12911-025-03281-4>
105. Wang, Z., Cao, W., You, Z., et al. Factors influencing the prevalence and death rate of COPD: a pan-database ecological study covering 201 countries and regions from 1990 to 2021. *EclinicalMedicine.* 2025. Vol. 86. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103347>
106. Guerreiro, I., Soccà, P.M. Les phénotypes de la BPCO. *Rev. Med. Suisse.* 2019. Vol. 15(671). P. 2082–2086. DOI:[10.53738/REVMED.2019.15.671.2082](https://doi.org/10.53738/REVMED.2019.15.671.2082)
107. Agustí, A., Vogelmeier, C., Faner, R., et al. COPD 2020: changes and challenges. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2020. Vol. 319(5). P. L879–L883. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00429.2020>
108. Moryson, W., Stawinska-Witoszynska, B. Premature Mortality Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Poland. *Medicina (Kaunas, Lithuania).* 2021. Vol. 57(2). P. 126. <https://doi.org/10.3390/medicina57020126>
109. Chokkavarapu, R.C., Bachireddy, P., Billa, V.R., et al. Clinical significance of serum interleukin-6 levels in patients with chronic kidney disease. *Eur. J. Clin. Exp. Med.* 2024. Vol. 22(3). P. 551–555. <https://doi.org/10.15584/ejcem.2024.3.13>
110. Abo-Youssef, S.M., Mohamed, A.A., Abdel-Khalik, H.A., et al. Role of serum interleukin-6 in detecting disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2025. Vol. 74(3). P. 274–282. DOI: 10.4103/ecdt.ecdt\_67\_24.
111. Agustí, A., Edwards, L.D., Rennard, S.I., et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLOS ONE.* 2012. Vol. 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037483>
112. Pulivendala, G., Bale, S., Yanala, S. K., et al. Inhibiting Neuropilin-1 as a novel therapeutic approach to mitigate pulmonary fibrosis: Highlighting the potential anti-fibrotic effects of ATWLPPR peptide. *International immunopharmacology.* 2025. Vol. 158. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114757>
113. Mahmood, M. Q., Reid, D., Ward, C., et al. Transforming growth factor (TGF)  $\beta_1$  and Smad signalling pathways: A likely key to EMT-associated COPD



- pathogenesis. *Respirology* 2017. Vol. 22(1). P. 133–140.  
<https://doi.org/10.1111/resp.12882>
114. Капустник, В. А., Костюк, І. Ф., Меленевич, А. Я. Залежність цитокінемії від клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Медичні перспективи*. 2018. №23(3). С. 41–46.
115. Ye, C., Yuan, L., Wu, K., et al. Association between systemic immune-inflammation index and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *BMC Pulm Med*. 2023. Vol. 23(1). P. 295. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02583-5>
116. Song, Y., Bai, X.M., Ma, J. The association of systemic immune-inflammation index with lung function, risk of COPD and COPD severity: A population-based study. *PLoS One*. 2024. Vol. 19(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0303286>
117. Xu, Y., Yan, Z., Li, K., et al. The association between systemic immune-inflammation index and chronic obstructive pulmonary disease in adults aged 40 years and above in the United States: a cross-sectional study based on the NHANES 2013–2020. *Front Med (Lausanne)*. 2023. Vol. 10. P. 1270368. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1270368>
118. Chen, X., Wang, T., Tian, Y., et al. Smoking-diseases correlation database: comprehensive analysis of the correlation between smoking and 422 diseases based on NHANES 2013-2018. *Frontiers in public health*. 2024. Vol. 12. P. 1325856. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1325856>
119. Massagué, J. TGF- $\beta$  signaling in development and disease. *FEBS letters*. 2012. Vol. 586(14). P. 1833. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.05.030>
120. Bonser, L. R., Erle, D. J. Airway Mucus and Asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B. *Journal of clinical medicine*. 2017. Vol. 6(12). P. 112. <https://doi.org/10.3390/jcm6120112>
121. Riegel, B., Westland, H., Iovino, P., et al. Characteristics of self-care interventions for patients with a chronic condition: a scoping review. *Int. J. Nurs. Stud*. 2021. Vol. 116. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103713>



122. Jones, B., Donovan, C., Liu, G., et al. Animal models of COPD: What do they tell us? *Respirology*. 2017. Vol. 22(1). P. 21–32. <https://doi.org/10.1111/resp.12908>
123. Cassady, S. J., Reed, R. M. Pulmonary Hypertension in COPD: A Case Study and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55(8). P. 432. <https://doi.org/10.3390/medicina55080432>
124. Mechler, K., Liantonio, J. Palliative care approach to chronic diseases: end stages of heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, liver failure, and renal failure. *Prim. Care*. 2019. Vol. 46(3). P. 415–432. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.05.008>
125. Park, S., Lee, S., Kim, Y., et al. Kidney function and obstructive lung disease: a bidirectional Mendelian randomisation study. *Eur. Respir. J.* 2021. Vol. 58(6). P. 2100848. <https://doi.org/10.1183/13993003.00848-2021>
126. Corsonello, A., Aucella, F., Pedone, C., et al. Chronic kidney disease: A likely underestimated component of multimorbidity in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2017. Vol. 17(11). P. 1770–1788. <https://doi.org/10.1111/ggi.13054>
127. Pelaia, C., Vatrella, A., Sciacqua, A., et al. Role of p38-mitogen-activated protein kinase in COPD: pathobiological implications and therapeutic perspectives. *Expert review of respiratory medicine*. 2020. Vol. 14(5). P. 485–491. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1732821>
128. Trudzinski, F. C., Alqudrah, M., Omlor, A., et al. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2019. Vol. 20(1). P. 151. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1107-x>
129. Durmus Kocak, N., Sasak, G., Aka Akturk, U., et al. Serum Uric Acid Levels and Uric Acid/Creatinine Ratios in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: Are These Parameters Efficient Predictors of Patients at Risk for Exacerbation and/or Severity of Disease? *Med Sci Monit*. 2016. Vol. 22. P. 4169–4176. DOI: 10.12659/msm.897759.
130. Rumora, L., Hlapčić, I., Popovic-Grle, S., et al. Uric acid and uric acid to creatinine ratio in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease: Potential



- biomarkers in multicomponent models comprising IL-1beta. *PLoS One*. 2020. Vol. 15(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234363>
131. Huang, C. H., Fan, C. Y., Chen, C. H., et al. Early hypoxia prediction in diseased patients via wheezing sounds in respiration: a prospective cohort study. *Frontiers in medicine*. 2026. Vol. 12. P. 1649991. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1649991>
132. Chew, S. K., Colville, D., Canty, P., et al. Hypertensive/Microvascular Disease and COPD: a Case Control Study. *Kidney Blood Press Res*. 2016. Vol. 41(1). P. 29–39. <https://doi.org/10.1159/000368544>
133. Gao, Z., Liu, Y., Xu, Y., et al. Tonifying kidney therapy for stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Tradit Chin Med*. 2020. Vol. 40(2). P. 188–196.
134. Domenech, P., Perez, T., Saldarini, A., et al. Kidney-lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int Urol Nephrol*. 2017. Vol. 49(7). P. 1211–1215. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1585-z>
135. Caravaca, F., Gonzales, B., Bayo, M. Á., et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2016. Vol. 36(4). P. 433–440. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.024>
136. Navaneethan, S. D., Mandayam, S., Arrigain, S., et al. Obstructive and Restrictive Lung Function Measures and CKD: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2012. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2016. Vol. 68(3). P. 414–421. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.03.415>
137. Savaria, F., Beauchesne, M. F., Forget, A., et al. Polypharmacy, chronic kidney disease, and benign prostatic hyperplasia in patients with chronic obstructive pulmonary disease newly treated with long-acting anticholinergics. *Respir Med*. 2017. Vol. 132. P. 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.023>
138. Chen, D., Jiang, L., Li, J., et al. Interaction of Acute Respiratory Failure and Acute Kidney Injury on in-Hospital Mortality of Patients with Acute Exacerbation



- COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021. Vol. 16. P. 3309–3316.  
<https://doi.org/10.2147/COPD.S334219>
139. Wang, X., Xie, Z., Xiong, S., et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with nonexacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2020. Vol. 20(1). P. 108. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1161-7>
140. Cao, C. C., Chen, D. W., Li, J., et al. Community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury in patients with acute exacerbation of COPD requiring hospitalization in China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018. Vol. 13. P. 2183–2190.  
<https://doi.org/10.2147/COPD.S164648>
141. Hole, B., Salem, J. How long do patients with chronic disease expect to live? A systematic review of the literature. *BMJ Open.* 2016. Vol. 6(12).  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012248>
142. Linden, D., Guo-Parke, H., Coyle, P. V., et al. Respiratory viral infection: a potential "missing link" in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev.* 2019. Vol. 28(151). P. 180063. <https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2018>
143. Schunk, S. J., Beisswenger, C., Ritzmann, F., et al. Measurement of urinary Dickkopf-3 uncovered silent progressive kidney injury in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kidney Int.* 2021. Vol. 100(5). P. 1081–1091.  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.029>
144. Wang, Y., Liu, J., Zhou, J. S., et al. MTOR Suppresses Cigarette Smoke-Induced Epithelial Cell Death and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Immunol.* 2018. Vol. 200(8). P. 2571–2580.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701681>
145. Pabón, M. A., Patino, E., Bhatia, D., et al. Beclin-1 regulates cigarette smoke-induced kidney injury in a murine model of chronic obstructive pulmonary disease. *JCI Insight.* 2018. Vol. 3(18). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99592>
146. Moller, P., Stopper, H., Collins, A. R. Measurement of DNA damage with the comet assay in high-prevalence diseases: current status and future directions. *Mutagenesis.* 2020. Vol. 35(1). P. 5–18. <https://doi.org/10.1093/mutage/gez018>



147. Thöni, S., Mayer, G. Urinary Dickkopf-3 and kidney injury in patients with chronic pulmonary disease. *Kidney Int.* 2021. Vol. 100(5). P. 983–985. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.012>
148. Ho, B.B., Bergwitz, C. FGF23 signalling and physiology. *J. Mol. Endocrinol.* 2021. Vol. 66(2). P. R23–R32. <https://doi.org/10.1530/JME-20-0178>
149. Ikezoe, K., Handa, T., Tanizawa, K., et al. Chronic Kidney Disease Predicts Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration.* 2017. Vol. 94(4). P. 346–354. <https://doi.org/10.1159/000478787>
150. Angeli, F., Reboldi, G., Trapasso, M., et al. Detrimental Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Atrial Fibrillation: New Insights from Umbria Atrial Fibrillation Registry. *Medicina (Kaunas).* 2019. Vol. 55(7). P. 358. <https://doi.org/10.3390/medicina55070358>
151. Willey, J. Z., Moon, Y. P., Husain, S. A., et al. Creatinine versus cystatin C for renal function-based mortality prediction in an elderly cohort: The Northern Manhattan Study. *PLoS One.* 2020. Vol. 15(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226509>
152. Colantonio, L. D., Tanner, R. M., Warnock, D. G., et al. The role of cystatin-C in the confirmation of reduced glomerular filtration rate among the oldest old. *Arch Med Sci.* 2016. Vol. 12(1). P. 55–67. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.57580>
153. Aramburu, A., Arostegui, I., Moraza, J., et al. COPD classification models and mortality prediction capacity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019. Vol. 14. P. 605–613. <https://doi.org/10.2147/COPD.S184695>
154. Anees, M., Akbar, H., Ibrahim, M., et al. Pulmonary Functions and Factors Affecting Them in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020. Vol. 30(10). P. 1082–1085. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.10.1082>
155. Diao, J. A., Wu, G. J., Taylor, H. A., et al. Clinical Implications of Removing Race From Estimates of Kidney Function. *JAMA.* 2021. Vol. 325(2). P. 184–186. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22124>
156. Polverino, F., Laucho-Contreras, M. E., Petersen, H., et al. A Pilot Study Linking Endothelial Injury in Lungs and Kidneys in Chronic Obstructive Pulmonary



- Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017. Vol. 195(11). P. 1464–1476. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1765OC>
157. Xu, T., Guo, J., Wei, M., et al. Aldehyde dehydrogenase 2 protects against acute kidney injury by regulating autophagy via the Beclin-1 pathway. *JCI Insight*. 2021. Vol. 6(15). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138183>
158. El-Rashid, M., Ghimire, K., Sanganeria, B., et al. CD47 limits autophagy to promote acute kidney injury. *FASEB J*. 2019. Vol. 33(11). P. 12735–12749. <https://doi.org/10.1096/fj.201900120RR>
159. Li, P., Shi, M., Maique, J., et al. Beclin 1/Bcl-2 complex-dependent autophagy activity modulates renal susceptibility to ischemia-reperfusion injury and mediates renoprotection by Klotho. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020. Vol. 318(3). P. F772–F792. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00504.2019>
160. Yi, Y. Y., Chen, H., Zhang, S. B., et al. Exogenous Klotho ameliorates extracellular matrix degradation and angiogenesis in intervertebral disc degeneration via inhibition of the Rac1/PAK1/MMP-2 signaling axis. *Mech Ageing Dev*. 2022. Vol. 207. P. 111715. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111715>
161. Zhou, H., Pu, S., Zhou, H., et al. Klotho as Potential Autophagy Regulator and Therapeutic Target. *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 755366. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.755366>
162. Qiu, J., Zhang, Y. N., Zheng, X., et al. Notch promotes DNMT-mediated hypermethylation of Klotho leads to COPD-related inflammation. *Exp Lung Res*. 2018. Vol. 44(7). P. 368–377. <https://doi.org/10.1080/01902148.2018.1556749>
163. Buendía, P., Ramírez, R., Aljama, P., et al. Klotho Prevents Translocation of NFκB. *Vitam Horm*. 2016. Vol. 101. P. 119–150. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.02.005>
164. Akasaka-Manyá, K., Manyá, H., Nadanaka, S., et al. Decreased ADAM17 expression in the lungs of  $\alpha$ -Klotho reduced mouse. *J Biochem*. 2020. Vol. 167(5). P. 483–493. <https://doi.org/10.1093/jb/mvz113>



165. Garth, J., Easter, M., Skylar Harris, E., et al. The Effects of the Anti-aging Protein Klotho on Mucociliary Clearance. *Front Med (Lausanne)*. 2020. Vol. 6. P. 339. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00339>
166. Maremanda, K. P., Sundar, I. K., Li, D., et al. Age-Dependent Assessment of Genes Involved in Cellular Senescence, Telomere, and Mitochondrial Pathways in Human Lung Tissue of Smokers, COPD, and IPF: Associations With SARS-CoV-2 COVID-19 ACE2-TMPRSS2-Furin-DPP4 Axis. *Front Pharmacol*. 2020. Vol. 11. P. 584637. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.584637>
167. Fujikawa, H., Sakamoto, Y., Masuda, N., et al. Higher Blood Uric Acid in Female Humans and Mice as a Protective Factor against Pathophysiological Decline of Lung Function. *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9(5). P. 387. <https://doi.org/10.3390/antiox9050387>
168. Tanwar, Y., Singh, C., Chakrabarty, S. Comparison of Serum Uric Acid Levels in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Patients with Acute Exacerbation. *J Assoc Physicians India*. 2022. Vol. 70(4). P. 11–12.
169. Park, S. C., Kim, Y. S., Kang, Y. A., et al. Hemoglobin and mortality in patients with COPD: a nationwide population-based cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018. Vol. 13. P. 1599–1605. <https://doi.org/10.2147/COPD.S159249>
170. Toft-Petersen, A. P., Torp-Pedersen, C., Weinreich, U. M., et al. Association between hemoglobin and prognosis in patients admitted to hospital for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016. Vol. 11. P. 2813–2820. <https://doi.org/10.2147/COPD.S116269>
171. Trudzinski, F. C., Jörres, R. A., Alter, P., et al. Associations of oxygenated hemoglobin with disease burden and prognosis in stable COPD: Results from COSYCONET. *Sci Rep*. 2020. Vol. 10(1). P. 10544. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67197-x>
172. Martelli, V., Carelli, E., Tomlinson, G. A., et al. Prevalence of elevated hemoglobin and hematocrit levels in patients with obstructive sleep apnea and the impact of treatment with continuous positive airway pressure: a meta-analysis. *Hematology*. 2022. Vol. 27(1). P. 889–901. <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2109346>



173. Naval, E., González, M. C., Giraldós, S., et al. Frailty Assessment in a Stable COPD Cohort: Is There a COPD-Frail Phenotype? *COPD*. 2021. Vol. 18(5). P. 525–532. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1975670>
174. Higham, A., Baker, J. M., Jackson, N., et al. Dysregulation of the CD163-Haptoglobin Axis in the Airways of COPD Patients. *Cells*. 2021. Vol. 11(1). P. 2. <https://doi.org/10.3390/cells11010002>
175. Zeng, Z., Song, Y., He, X., et al. Obstructive Sleep Apnea is Associated with an Increased Prevalence of Polycythemia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022. Vol. 17. P. 195–204. <https://doi.org/10.2147/COPD.S338824>
176. Miura, T., Sato, T., Yano, T., et al. Role of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Cardiovascular Protection in CKD Patients: Reappraisal of Their Impact and Mechanisms. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022. Vol. 37(6). P. 1175–1192. <https://doi.org/10.1007/s10557-022-07321-3>
177. Lien, C. E., Chou, Y. J., Shen, Y. J., et al. A Population-Based Cohort Study on Chronic Comorbidity Risk Factors for Adverse Dengue Outcomes. *Am J Trop Med Hyg*. 2021. Vol. 105(6). P. 1544–1551. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0716>
178. Willadsen, T. G., Siersma, V., Nicolaisdóttir, D. R., et al. Multimorbidity and mortality: A 15-year longitudinal registry-based nationwide Danish population study. *Journal of comorbidity*. 2018. 8(1). <https://doi.org/10.1177/2235042X18804063>
179. Koster-Rasmussen, R., Siersma, V., Nicolaisdóttir, D. R., et al. Prevalence of multimorbidity during 18 years in Denmark. A nationwide register study. *J Multimorb Comorb*. 2025. Vol. 15. <https://doi.org/10.1177/26335565251331182>
180. Cassell, A., Edwards, D., Harshfield, A., et al. The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2018. Vol. 68(669). P. e245–e251. <https://doi.org/10.3399/bjgp18X695465>
181. Wu, Z., Yan, M., Zhang, M., et al.  $\beta$ 2-microglobulin as a biomarker of pulmonary fibrosis development in COPD patients. *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 13(1). P. 1251–1263. <https://doi.org/10.18632/aging.202266>



182. Llanos, J. P., Ortega, H., Germain, G., et al. Health characteristics of patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap in the NHANES database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018. Vol. 13. P. 2859–2868. <https://doi.org/10.2147/COPD.S167379>
183. Ko, F. W., Chan, K. P., Hui, D. S., et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2016. Vol. 21(7). P. 1152–1165. <https://doi.org/10.1111/resp.12780>
184. Lareau, S. C., Fahy, B., Meek, P., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med.* 2019. Vol. 199(1). P. P1–P2. <https://doi.org/10.1164/rccm.1991P1>
185. Negewo, N. A., McDonald, V. M., Burge, S., et al. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and management. *Respirology*. 2015. Vol. 20(8). P. 1160–1171. <https://doi.org/10.1111/resp.12642>
186. Kim, M. Y., Boo, S., Yoo, M., et al. Impact of chronic kidney disease among Korean adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Urol Nephrol.* 2017. Vol. 49 (7). P. 1225–1232. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1572-4>
187. Gaddam, S., Gunukula, S. K., Lohr, J. W., et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2016. Vol. 16(1). P. 158. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0315-0>
188. Lian, S., Chow, O. H. I., Cheung, B. M. M. The Association Between Systemic Arterial Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2018: A Cross-sectional Study. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2023. Vol. 10(2). P. 190–198. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2022.0306>
189. Rodionova, V. V., Boiko, O. O. Aggravating effect of arterial hypertension on the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with comorbid pathology. *Wiad Lek.* 2021. Vol. 74(4). P. 973–976.
190. Kim, S.H., Park, C.H., Lee, C.K., et al. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with arterial hypertension in men: analysis of a



national survey. *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96(19). P. e6826. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006826>

191. Taher, S., Schutte, A.E., Hurst, J.R., et al. Interventions for the management of concomitant COPD and hypertension: A systematic review. *J Multimorb Comorb*. 2025. Vol. 15. <https://doi.org/10.1177/26335565251341389>

192. Kim, Y., Kim, Y. J., Cho, W. K. Effect of multiple comorbidities on mortality in chronic obstructive pulmonary disease among Korean population: a nationwide cohort study. *BMC Pulm Med*. 2021. Vol. 21(1). P. 56. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01424-7>

193. Kocyigit, I., Taheri, S., Eroglu, E., et al. Systemic Succinate, Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha, and IL-1 $\beta$  Gene Expression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease with and without Hypertension. *Cardiorenal medicine*. 2019. Vol. 9(6). P. 370–381. <https://doi.org/10.1159/000500478>

194. Li, Y., Barve, K., Cockrell, M., et al. Managing comorbidities in chronic kidney disease reduces utilization and costs. *BMC Health Services Research*. 2023. Vol. 23(1). P. 1418. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-10424-8>

195. Miguel, V., Rojo, A. Hypoxia-Driven Responses in Chronic Kidney Disease. *Oxygen*. 2023. Vol. 3(3). P. 300-321. <https://doi.org/10.3390/oxygen3030020>

196. Boyko, O., Rodionova, V., Shevchenko, L. Features of kidney function in patients with comorbid arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Cureus*. 2022. Vol. 14(11). P. e31828. <https://doi.org/10.7759/cureus.31828>

197. Liu, Z., Ma, Z., Ding, C. Association between COPD and CKD: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2024. Vol. 12. P. 1494291. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1494291>

198. Pelaia C., Pastori D., Armentaro G., et al. Predictors of renal function worsening in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a multicenter observational study. *Nutrients*. 2021. Vol. 13(8). P. 2811. <https://doi.org/10.3390/nu13082811>

199. Safiri, S., Carson-Chahhoud, K., Noori, M., et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and



territories, 1990–2019: results from the global burden of disease study 2019. *BMJ*. 2022. Vol. 378. P. e069679. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069679>

200. Forder, A., Zhuang, R., Souza, V. G. P., et al. Mechanisms contributing to the comorbidity of COPD and lung cancer. *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24. P. 2859. <https://doi.org/10.3390/ijms24032859>

201. Gembillo, G., Calimeri, S., Tranchida, V., et al. Lung dysfunction and chronic kidney disease: A complex network of multiple interactions. *J Pers Med*. 2023. Vol. 13(2). P. 286. <https://doi.org/10.3390/jpm13020286>

202. Lameire, N. H., Levin, A., Kellum, J. A., et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney Int*. 2021. Vol. 100. P. 516–526. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.028>

203. McCabe, C., McCann, M., Brady, A.M. Computer and mobile technology interventions for self-management in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Vol. 5(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011425.pub2>

204. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, спеціалізованої та екстреної медичної допомоги «Хронічне обструктивне захворювання легень»: наказ МОЗ України від 20.09.2024 № 1610. URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-20-09-2024-1610-pro-zatverdzhennya-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoyi-specializovanoyi-ta-ekstrenoyi-medichnoyi-dopomogi-hronichne-obstruktivne-zahvoryuvannya-legen>

205. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)»: наказ МОЗ України від 12.09.2024 № 1581. URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-12-09-2024-1581-pro-zatverdzhennya-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoyi-ta-specializovanoyi-medichnoyi-dopomogi-gipertonichna-hvoroba-arterialna-gipertenziya>



206. Доценко С.Я., Акімова Л.С. Порухення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II–III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. *Запорізький медичний журнал*. 2025. Том 27. № 1 (148). С. 31 – 37. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.1.316508>

207. Акімова Л.С. Клінічні зміни ниркового резерву у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II-III стадії у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії. The X International scientific and practical conference “Current challenges of science and education”, June 3-5, 2024, Berlin, Germany. p. 56-58.

208. Акімова Л.С. Патогенетичні чинники виникнення та прогресування порушення функції нирок у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. Мультидисциплінарний науковий часопис «Нотатки сучасної науки» №19 від 17.10.2024р., Публікація в межах науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної науки: історія, теорія, практика», м. Харків, 17-19 жовтня 2024 р., с. 10-12. ISSN 2786-6777 (online) DOI: <https://doi.org/10.61718/nsn>

209. Акімова Л.С. Роль загострень хронічного обструктивного захворювання легень у швидкості прогресування хронічного ураження нирок у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II-III стадії у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії. The XLIV International scientific and practical conference «The impact of scientific research on the development of the modern world», October, 23-25, 2024, Dubrovnik, Croatia, p. 143-145. ISBN 978-617-8427-34-4 DOI: <https://doi.org/10.70286/ISU-23.10.2024>

210. Liliia Akimova. Changes in functional renal reserve as an early marker of renal dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension. The IX International Scientific and Theoretical Conference «Theory and practice of modern science», March, 28, 2025, Krakow, Poland, p.161-162. ISBN 979-8-88955-779-1 DOI <https://doi.org/10.36074/scientia-28.03.2025>

211. Акімова Л.С. Оцінка стимульованої фільтраційної функції нефронів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та хронічним обструктивним захворюванням легень шляхом визначення функціонального ниркового резерву. The X



Correspondence International Scientific and Practical Conference «An Integrated approach to science modernization: methods, models and multidisciplinary», October, 17, 2025, Vienna, Austria, p. 853-856. ISSN 2710–3056 DOI: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.17.10.2025.101>

212. Акімова Л.С. Стан ниркової гемодинаміки при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби II стадії та хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2024. Том 24. №4 (88). С. 4 – 13. DOI <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.4>

213. Акімова Л.С. Особливості порушення ренальної гемодинаміки у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії у коморбідності з гіпертонічною хворобою II стадії». The VII International scientific and practical conference “European congress of scientific achievements”, July 15-17, 2024, Barcelona, Spain. p. 37-39.

214. Liliia Akimova. Application of ultrasound renal doppler to detect changes in renal haemodynamics in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension. The VIII International Scientific and Theoretical Conference «Science of XXI century: development, main theories and achievements», May, 02, 2025, Hague, Netherlands, p. 220-222. ISBN: 979-8-89660-278-1. DOI: <https://doi.org/10.36074/scientia-02.05.2025>

215. Акімова Л.С. Оцінка екскреторної функції нирок у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та хронічним обструктивним захворюванням легень на підставі визначення рівня креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації. The IX International Scientific and Practical Conference «Theoretical and empirical scientific research: concept and trends», October, 10, 2025, Oxford, United Kingdom, p. 266-269. ISBN 978-617-8440-83-1 ISBN 978-1-8380555-1-6 (PDF) DOI: <https://doi.org/10.36074/logos-10.10.2025.053>

216. Акімова Л.С. Патолофізіологічне значення порушення експресії цитокінів при формуванні ренальної дисфункції в умовах супутнього перебігу хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної



хвороби II стадії. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2025. Том 25. №4 (92). С. 5 – 12. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.5>

217. Акімова Л.С. Використання опитувальників SGRQ та SF-36 в оцінці якості життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою та хронічним обструктивним захворюванням легень. The VIII International Scientific and Practical Conference «Scientific practice: modern and classical research methods», September, 05, 2025, Boston, USA, p. 214-218. ISBN 978-617-8440-82-4 ISBN 979-8-89217-803-7 (PDF) DOI: <https://doi.org/10.36074/logos-05.09.2025.038>

218. Kovesdy, C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022. Vol. 12(1). P. 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>

219. August, P. Chronic kidney disease - another step forward. *N Engl J Med.* 2023. Vol. 388(2). P. 179–180. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2215286>

220. Mantovani, A., Zusi, C. PNPLA3 Gene and Kidney Disease. *Explor Med.* 2020. Vol. 1. P. 42–50. <https://doi.org/10.37349/emed.2020.00004>

221. Levin, A., Ahmed, S.B., Carrero, J.J., et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int.* 2024. Vol. 105(4). P. 684–701. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.016>

222. Köttgen, A., Pattaro, C. The CKDGen Consortium: ten years of insights into the genetic basis of kidney function. *Kidney Int.* 2020. Vol. 97(2). P. 236–242. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.10.027>

223. Ji, E., Kim, Y. S. Prevalence of chronic kidney disease defined by using CKD-EPI equation and albumin-to-creatinine ratio in the Korean adult population. *The Korean journal of internal medicine.* 2016. Vol. 31(6). P. 1120–1130. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.193>

224. Hansrivijit, P., Chen, Y. J., Lnu, K., et al. Prediction of Mortality Among Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *World J. Nephrol.* 2021. Vol. 10 (4). P. 59–75. <https://doi.org/10.5527/wjn.v10.i4.59>



225. Humphreys, B. D. Mechanisms of Renal Fibrosis. *Annu. Rev. Physiol.* 2018. Vol. 80. P. 309–326. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034227>
226. Aydin, Z., Karadag, S., Ozturk, S., et al. Evaluation of the Relationship between Advanced Oxidation End Products and Inflammatory Markers in Maintenance Hemodialysis Patients. *Jna.* 2019. Vol. 1 (2). P. 24–30. <https://doi.org/10.14302/issn.2574-4488.jna-19-3112>
227. Jain, D., Haddad, D. B., Goel, N. Choice of Dialysis Modality Prior to Kidney Transplantation: Does it Matter? *World J. Nephrol.* 2019. Vol. 8 (1). P. 1–10. <https://doi.org/10.5527/wjn.v8.i1.1>
228. Sawhney, H., Gill, S. S. Renal Transplant Recipient Seizure Practical Management. *World J. Nephrol.* 2020. Vol. 9 (1). P. 1–8. <https://doi.org/10.5527/wjn.v9.i1.1>
229. Ma, S.X., Shang, Y.Q., Zhang, H.Q., et al. Action Mechanisms and Therapeutic Targets of Renal Fibrosis. *Jna.* 2018. Vol. 1 (2), P. 4–14. <https://doi.org/10.14302/issn.2574-4488.jna-18-2443>
230. Bhargava, V., Singh, K., Meena, P., et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Frivolous Entity. *World J. Nephrol.* 2021. Vol. 10 (3), P. 29–36. <https://doi.org/10.5527/wjn.v10.i3.29>
231. Medina Rangel, P. X., Priyadarshini, A., Tian, X. New Insights into the Immunity and Podocyte in Glomerular Health and Disease: From Pathogenesis to Therapy in Proteinuric Kidney Disease. *Integr. Med. Nephrol. Androl.* 2021. Vol. 8 (1). P. 5. [https://doi.org/10.4103/imna.imna\\_26\\_21](https://doi.org/10.4103/imna.imna_26_21)
232. Deng, Z., Fan, T., Xiao, C. et al. TGF- $\beta$  signaling in health, disease and therapeutics. *Sig Transduct Target Ther.* 2024. Vol. 9. P. 61. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01764-w>
233. Li, J., Sun, Y. B. Y., Chen, W., et al. Smad4 Promotes Diabetic Nephropathy by Modulating Glycolysis and OXPHOS. *EMBO Rep.* 2020. Vol. 21 (2). <https://doi.org/10.15252/embr.201948781>
234. Liu, Z., Huang, X. R., Chen, H. Y., et al. Deletion of Angiotensin-Converting Enzyme-2 Promotes Hypertensive Nephropathy by Targeting Smad7 for Ubiquitin



- Degradation. *Hypertension*. 2017. Vol. 70 (4), P. 822–830.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09600>
235. Wang, P., Luo, M. L., Song, E., et al. Long Noncoding RNA Lnc-TSI Inhibits Renal Fibrogenesis by Negatively Regulating the TGF- $\beta$ /Smad3 Pathway. *Sci. Transl Med.* 2018. Vol. 10(462). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat2039>
236. Wang, Z., Fei, S., Suo, C., et al. Antifibrotic Effects of Hepatocyte Growth Factor on Endothelial-To-Mesenchymal Transition via Transforming Growth Factor-Beta1 (TGF- $\beta$ 1)/Smad and Akt/mTOR/P70S6K Signaling Pathways. *Ann. Transpl.* 2018. Vol. 23. P. 1–10. <https://doi.org/10.12659/aot.906700>
237. Chen, D. Q., Feng, Y. L., Cao, et al. Natural Products as a Source for Antifibrosis Therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* 2018. Vol. 39 (11). P. 937–952.  
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.09.002>
238. Chen, D. Q., Cao, G., Chen, H., et al. Gene and Protein Expressions and Metabolomics Exhibit Activated Redox Signaling and Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway Are Associated with Metabolite Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease. *Redox Biol.* 2017. Vol. 12. P. 505–521. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.017>
239. Liu, J.R., Miao, H., Deng, D.Q., et al. Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolism Mediates Renal Fibrosis by Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling Activation. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020. Vol. 78. P. 909–922.  
<https://doi.org/10.1007/s00018-020-03645-1>
240. Miao, H., Cao, G., Wu, X. Q., et al. Identification of Endogenous 1-aminopyrene as a Novel Mediator of Progressive Chronic Kidney Disease via Aryl Hydrocarbon Receptor Activation. *Br. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 177 (15). P. 3415–3435.  
<https://doi.org/10.1111/bph.15062>
241. Feng, Y. L., Chen, D. Q., Vaziri, N. D., et al. Small Molecule Inhibitors of Epithelial-mesenchymal Transition for the Treatment of Cancer and Fibrosis. *Med. Res.* 2020. Vol. 40. P. 54–78. <https://doi.org/10.1002/med.21596>
242. Liu, Y., Lin, Y., Huang, X., et al. Association of serum transforming growth factor  $\beta$ <sub>1</sub> with left ventricular hypertrophy in children with primary



- hypertension. *European journal of pediatrics*. 2023. Vol. 182(12). P. 5439–5446.  
<https://doi.org/10.1007/s00431-023-05219-2>
243. Rakoczy, B., Rac, M., Krzystolik, A., et al. TGF- $\beta$ 1 Is Associated with Left Ventricular Dysfunction. *Current issues in molecular biology*. 2025. Vol. 47(10). P. 800.  
<https://doi.org/10.3390/cimb47100800>
244. Młynarska, E., Kowalik, A., Krajewska, A., et al. Inflammaging and Senescence-Driven Extracellular Matrix Remodeling in Age-Associated Cardiovascular Disease. *Biomolecules*. 2025. Vol. 15(10). P. 1452.  
<https://doi.org/10.3390/biom15101452>
245. Arendshorst, W. J., Vendrov, A. E., Kumar, N., et al. Oxidative Stress in Kidney Injury and Hypertension. *Antioxidants*. 2024. Vol. 13(12). P. 1454.  
<https://doi.org/10.3390/antiox13121454>
246. Yu, X.Y.; Sun, Q.; Zhang, Y.M., et al. TGF- $\beta$ /Smad Signaling Pathway in Tubulointerstitial Fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2022. Vol. 13. P. 860588.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.860588>
247. Agustí, A., Celli, B. R., Criner, G. J., et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2023. Vol. 207(7). P. 819–837.  
<https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0106PP>
248. Kahnert, K., Jörres, R. A., Behr, J., et al. The Diagnosis and Treatment of COPD and Its Comorbidities. *Deutsches Arzteblatt international*. 2023. Vol. 120(25). P. 434–444. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.027>
249. Ge, Z., Yang, Y., Zhou, X., et al. Overexpression of the hyperplasia suppressor gene inactivates airway fibroblasts obtained from a rat model of chronic obstructive pulmonary disease by inhibiting the Wnt signaling pathway. *Molecular medicine reports*. 2019. Vol. 20(3). P. 2754–2762.  
<https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10504>
250. Guan, S., Xu, W., Han, F., et al. Ginsenoside Rg1 Attenuates Cigarette Smoke-Induced Pulmonary Epithelial-Mesenchymal Transition via Inhibition of the



- TGF- $\beta$ 1/Smad Pathway. *BioMed research international*. 2017. P. 7171404. <https://doi.org/10.1155/2017/7171404>
251. Liao, N., Zhao, H., Chen, M.L., et al. Association between the TGF-B1 Polymorphisms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *Biosci. Rep.* 2017. Vol. 37(4). P. BSR20170747. <https://doi.org/10.1042/BSR20170747>
252. Soltani, A., Sohal, S. S., Reid, D., et al. Vessel-associated transforming growth factor-beta1 (TGF- $\beta$ 1) is increased in the bronchial reticular basement membrane in COPD and normal smokers. *PloS one*. 2012. Vol. 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039736>
253. Wang, Y., Xu, J., Meng, Y., et al. Role of Inflammatory Cells in Airway Remodeling in COPD. *Int. J. COPD*. 2018. Vol. 13. P. 3341–3348. <https://doi.org/10.2147/COPD.S176122>
254. Godinas, L., Corhay, J.L., Henket, M., et al. Increased Production of TGF-B1 from Sputum Cells of COPD: Relationship with Airway Obstruction. *Cytokine*. 2017. Vol. 99. P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.06.018>
255. Thomas, B. J., Kan, O, K., Gantier, M. P., et al. Pirfenidone Mitigates Transforming Growth Factor- $\beta$ -induced Inflammation after Viral Infection. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2025. Vol. 73(4). P. 545–558. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2024-0433OC>
256. Silswal, N., Baumlin, N., Haworth, S., et al. Therapeutic strategies to reverse cigarette smoke-induced ion channel and mucociliary dysfunction in COPD airway epithelial cells. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. 2025. Vol. 328(4). P. L571–L585. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00258.2024>
257. Schubert, C.L., Yusuf, K. Serum Levels of TGF-B1, Cytokines, Angiogenic, and Anti-Angiogenic Factors in Pregnant Women Who Smoke. *J. Reprod. Immunol.* 2021. Vol. 147. P. 103351. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103351>
258. Saito, A., Horie, M., Nagase, T. TGF- $\beta$  Signaling in Lung Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. P. 2460. <https://doi.org/10.3390/ijms19082460>



259. Hu, H. H., Chen, D. Q., Wang, et al. New Insights into TGF- $\beta$ /Smad Signaling in Tissue Fibrosis. *Chem. Biol. Interact.* 2018. Vol. 292. P. 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.008>
260. Gifford, C. C., Tang, J., Costello, et al. Negative Regulators of TGF-B1 Signaling in Renal Fibrosis; Pathological Mechanisms and Novel Therapeutic Opportunities. *Clin. Sci.* 2021. Vol. 135 (2). P. 275–303. <https://doi.org/10.1042/CS20201213>
261. Ma, G., Chen, F., Liu, Y., et al. Nur77 Ameliorates Age-Related Renal Tubulointerstitial Fibrosis by Suppressing the TGF- $\beta$ /Smads Signaling Pathway. *Faseb j.* 2022. Vol. 36 (2). P. e22124. <https://doi.org/10.1096/fj.202101332R>
262. Motrenikova, M., Boyanov, K., Bojinova, N., et al. Stress Pathways in Chronic Kidney Disease: Linking Cortisol, Oxidative Stress, and Inflammation. *Antioxidants.* 2025. Vol. 14(10). P. 1259. <https://doi.org/10.3390/antiox14101259>
263. Giuliani, K. T. K., Nag, P., Adams, B. C., et al. Human proximal tubular epithelial cell interleukin-1 receptor signalling triggers G2/M arrest and cellular senescence during hypoxic kidney injury. *Cell death & disease.* 2025. Vol. 16(1). P. 61. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07386-6>
264. Xu, J., Jia, X., Zhang, X., et al. Correlation between Serum Biomarkers and Disease Progression of Chronic Kidney Disease. *British journal of hospital medicine.* 2024. Vol. 85(12). P. 1–14. <https://doi.org/10.12968/hmed.2024.0474>
265. Amini, M., Frisch, J., Jost, P., et al. Purinergic receptor P2X7 regulates interleukin-1 $\alpha$  mediated inflammation in chronic kidney disease in a reactive oxygen species-dependent manner. *Kidney international.* 2025. Vol. 107(3). P. 457–475. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.10.024>
266. Hanaoka, H., Aoki, T., Kosaka, T., et al. Chronic kidney disease and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: a potential pathogenic link. *Immunological medicine.* 2025. Vol. 48(3). P. 161–170. <https://doi.org/10.1080/25785826.2025.2460267>



267. Li, L., Li, X. Q., Zhang, et al. Single-Chain Anti-IL-1 $\beta$  Antibody Carried by Outer Membrane Vesicles of *Bacteroides fragilis* Alleviates Tubular Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Journal of extracellular vesicles*. 2026. Vol. 15(2). P. e70234. doi: 10.1002/jev2.70234.
268. Yang, B., Shao, Q., Wang, W., et al. IL-1 receptor antagonism attenuates renal fibrosis via RNF182-driven MFN2 destabilization and mitochondrial dysfunction. *Cell death discovery*. 2025. Vol. 12(1). P. 67. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02929-4>
269. Azani, F., Khan, M. A., Yasin, A. N., et al. A Systematic Review on the Effect of Colchicine in Cardiovascular Disease Management: From Risk Reduction to Comprehensive Care. *Cureus*. 2025. Vol. 17(11). <https://doi.org/10.7759/cureus.97903>
270. Bolyarova, T., Stefanov, L., Naseva, E., et al. Pro-Inflammatory Markers in Serum and Saliva in Periodontitis and Hypertension. *Medicina*. 2025. Vol. 61(6). P. 1024. <https://doi.org/10.3390/medicina61061024>
271. Reggiani, F., L'Imperio, V., Calatroni, M., et al. Goodpasture syndrome and anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2023. Vol. 41(4). P. 964–974. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/tep3k5>
272. Wang, L., Xu, X., Zhang, M., et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results From the Sixth China Chronic Disease and Risk Factor Surveillance. *JAMA Intern Med*. 2023. Vol. 183(4). P. 298–310. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6817>
273. Aghapour, M., Raee, P., Moghaddam, S. J., et al. Airway Epithelial Barrier Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Cigarette Smoke Exposure. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2018. Vol. 58(2). P. 157–169. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0200TR>
274. Lee, J. H., Hailey, K. L., Vitorino, S. A., et al. Cigarette Smoke Triggers IL-33-associated Inflammation in a Model of Late-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2019. Vol. 61(5). P. 567–574. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0402OC>



275. Moaleş, E.A., Dima-Cozma, L.C., Adam, C.A., et al. Correlations Between Inflammatory Biomarkers and COPD Severity in a Real-Life Setting. *J. Clin. Med.* 2025. Vol. 14(18). P. 6481. <https://doi.org/10.3390/jcm14186481>
276. Pascual-González, Y., López-Sánchez, M., Dorca, J., et al. Defining the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: A systematic literature review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2018. Vol. 13. P. 3651–3662. <https://doi.org/10.2147/COPD.S178068>
277. Kayongo, A., Robertson, N. M., Siddharthan, T., et al. Airway microbiome-immune crosstalk in chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in immunology.* 2023. Vol. 13. P. 1085551. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1085551>
278. Stolz, D., Mkorombindo, T., Schumann, D. M., et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet.* 2022. Vol. 400. P. 921–972. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01273-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01273-9)
279. Zinellu, A., Zinellu, E., Mangoni, A.A., et al. Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute exacerbations of COPD: present and future. *Eur Respir Rev.* 2022. Vol. 31(166). P. 220095. <https://doi.org/10.1183/16000617.0095-2022>
280. Furutate, R., Ishii, T., Motegi, T., et al. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Related to Disease Severity and Exacerbation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Internal medicine.* 2016. Vol. 55(3). P. 223–229. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5772>
281. Wu, D., Gong, Z., Hao, X., et al. Genetic perturbation of IL-6 receptor signaling pathway and risk of multiple respiratory diseases. *Journal of translational medicine.* 2024. Vol. 22(1). P. 581. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05366-6>
282. Dawson, R. E., Jenkins, B. J., Saad, M. I. IL-6 family cytokines in respiratory health and disease. *Cytokine.* 2021. Vol. 143. P. 155520. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155520>
283. Hurst, J.R., Vestbo, J., Anzueto, A., et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 363. P. 1128–1138. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>



284. Barnes, P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 138. P. 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
285. Voynow, J. A., Shinbashi, M. Neutrophil Elastase and Chronic Lung Disease. *Biomolecules.* 2021. Vol. 11(8). P. 1065. <https://doi.org/10.3390/biom11081065>
286. Shyam, P.S.B., Chaya, S.K., Kumar, V.S. et al. Inflammatory Biomarkers Interleukin 1 Beta (IL-1 $\beta$ ) and Tumour Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) Are Differentially Elevated in Tobacco Smoke Associated COPD and Biomass Smoke Associated COPD. *Toxics.* 2021. Vol. 9(4). P. 72. <https://doi.org/10.3390/toxics9040072>
287. Zou, Y., Chen, X., Liu, J., et al. Serum IL-1 $\beta$  and IL-17 levels in patients with COPD: associations with clinical parameters. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2017. Vol. 12. P. 1247–1254. <https://doi.org/10.2147/COPD.S131877>
288. Han, Y., Wu, Y., Li, Y., et al. Prevalence and Prognostic Significance of Systemic Inflammation Index and Diet Quality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence from the Cohort Study of NHANES 2007–2018. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2025. Vol. 20. P. 3093–3109. <https://doi.org/10.2147/COPD.S536178>
289. Xu, J., Wang, Y., Gu, H., et al. The predictive value of combined detection of serum IL-33, TSLP and eosinophils in the treatment effect and exacerbation risk of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC pulmonary medicine.* 2026. Vol. 26(89). <https://doi.org/10.1186/s12890-026-04144-y>
290. Moermans, C., Damas, K., Guiot, J., et al. Sputum IL-25, IL-33 and TSLP, IL-23 and IL-36 in airway obstructive diseases. Reduced levels of IL-36 in eosinophilic phenotype. *Cytokine.* 2021. Vol. 140. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155421>
291. Lv, M. Y., Qiang, L. X., Li, Z. H., et al. The lower the eosinophils, the stronger the inflammatory response? The relationship of different levels of eosinophils with the degree of inflammation in acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Journal of thoracic disease.* 2021. Vol. 13(1). P. 232–243. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2178>



292. Yin, S., Xu, K., Wu, S., et al. Predictive value of serum interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin for the risk of acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in medicine*. 2025. Vol. 12. P. 1592734. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1592734>
293. Gayle, A., Dickinson, S., Morris, K., et al. What is the impact of GOLD 2017 recommendations in primary care? - a descriptive study of patient classifications, treatment burden and costs. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018. Vol. 13. P. 3485–3492. <https://doi.org/10.2147/COPD.S173664>
294. Mathioudakis, A. G., Janssens, W., Sivapalan, P., et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits. *Thorax*. 2020. Vol. 75(6). P. 520–527. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214484>
295. Tat, R. M., Luka, S., Lupan-Mureșan, E. M., et al. Novel Biomarkers for Prognostic Assessment of Patients with Acute Exacerbation of COPD in the Emergency Department-Tools to Enhance the Quality of Care in Critical Patient Management. *Diagnostics*. 2026. Vol. 16(1). P. 122. <https://doi.org/10.3390/diagnostics16010122>
296. Mukai, H., Ming, P., Lindholm, B., et al. Lung dysfunction and mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2018. Vol. 43(2). P. 522–535. <https://doi.org/10.1159/000488699>
297. Yang, S., Wang, C., Li, Z., et al. The mechanisms of kidney-lung interactions in chronic kidney disease-associated pulmonary diseases: A two-sample Mendelian randomization study. *Renal failure*. 2025. Vol. 47(1). <https://doi.org/10.1080/0886022X.2025.2578837>
298. Hu, X., Xu, J., Li, P., Zheng, H. Correlation of Serum Clara Cell Secretory Protein 16, Plasma Fibrinogen and Serum Amyloid A with the Severity of Acute Exacerbated COPD and Their Combination in Prognosis Assessment. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2023. Vol. 18. P. 1949–1957. <https://doi.org/10.2147/COPD.S410917>



299. Yao, Y., Zhou, J., Diao, X., et al. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2019. Vol. 13. <https://doi.org/10.1177/1753466619866096>

300. Hlapčić, I., Belamaric, D., Bosnar, M., et al. Combination of Systemic Inflammatory Biomarkers in Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic Performance and Identification of Networks and Clusters. *Diagnostics*. 2020. Vol. 10(12). P. 1029. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121029>

301. Wei, Y., Zhang, T., Jin, Y., et al. Single-cell transcriptomics reveals apolipoprotein A4-mediated metabolic-immune reprogramming in lymphocytes during early obesity-related chronic kidney disease. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 2025. Vol. 57(12). P. 1939–1952. <https://doi.org/10.3724/abbs.2025171>

302. Vassiliou, A. G., Vitsas, V., Kardara, M., et al. Study of inflammatory biomarkers in COPD and asthma exacerbations. *Advances in respiratory medicine*. 2020. Vol. 88(6). P. 558–566. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2020.0188>

303. Che, L., Xie, Z., Chen, G., et al. The Mechanisms of Resistin-Like Molecule- $\beta$ -Mediated Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease via Autophagy. *Journal of inflammation research*. 2023. Vol. 16. P. 3853–3870. <https://doi.org/10.2147/JIR.S403517>



## ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Харківського національного  
медичного університету  
Д. мед. н. професор Наконечна О.А.  
№01896866

«03» грудень 2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб оптимізації діагностики раннього безсимптомного ураження нирок шляхом оцінки функціонального ниркового резерву та стану внутрішньогломерулярної гемодинаміки у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії та гіпертонічною хворобою II стадії».

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; аспірантка Акімова Л.С., професор, д.мед.н. Доценко С.Я.

**3. Джерела інформації:**

Доценко С.Я., Акімова Л.С. Порушення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. Запорізький медичний журнал. 2025; Том 27, №1 (148): 31-37. DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.316508.

**4. Впроваджено:** на кафедрі внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету.

**5. Включено:** в лекційний курс та практичні заняття.

**6. Результати впровадження:** 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 та показниками САТ-тесту й ІПГСАТдн, підтверджуючи важливий зв'язок між порушенням процесів внутрішньоренальної гемодинаміки та окремими прогностичними факторами при ГХ у поєднанні з ХОЗЛ. Результати дослідження аспірантки Акімової Л.С. та наукового керівника професора, д.мед.н. Доценко С.Я., кафедра внутрішніх хвороб №3 Запорізького медико-фармацевтичного університету впроваджені в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес кафедри (в матеріали лекцій та практичних занять) внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету.

**7. Термін впровадження:** 2024-2025 навчальний рік.

**8. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри,  
протокол № 38 від 18 листопада 2025 р.

В.о.  
Голова: зав. каф., д.мед.н., професор П.Г. Кравчун

Члени комісії: д.мед.н., професор В.Д. Бабаджан



## ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ПРОРЕКТОР

З науково-педагогічної роботи  
НУОЗ України ім. П. Л. Шупика  
доктор медичних наук, професор,  
член-кор. НАМН України,  
Заслужений лікар України

Олександр ТОЛСТАНОВ

керівник установи, в якій проведено впровадження<sup>1</sup>

» грудня 2025р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу та наукової роботи

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб оптимізації діагностики раннього безсимптомного ураження нирок шляхом оцінки функціонального ниркового резерву та стану внутрішньогломерулярної гемодинаміки у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії та гіпертонічною хворобою II стадії»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; аспірантка Акімова Л.С., професор, д.мед.н. Доценко С.Я.
3. **Джерело інформації:** Доценко С.Я., Акімова Л.С. Порушення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. Запорізький медичний журнал. 2025; Том 27, №1 (148): 31-37. DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.316508.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра терапії, вік-асоційованих захворювань і діабетології НУОЗ України ім. П. Л. Шупика.
5. **Термін впровадження** з 03.2025 р. по 12.2025 р.
6. **Результати впровадження:** результати дослідження аспірантки Акімової Л.С. та наукового керівника професора, д.мед.н. Доценко С.Я. впроваджені в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес кафедри терапії, вік-асоційованих захворювань і діабетології НУОЗ України ім. П. Л. Шупика (в матеріали лекцій, практичних та семінарських занять).
7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапії,

вік-асоційованих захворювань

і діабетології НУОЗ України

ім. П. Л. Шупика, член-кор. НАМН України,

д.мед.н.

  
Борис МАНЬКОВСЬКИЙ



## ДОДАТОК АЗ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

професор з наукової роботи  
Сумського державного університету  
Анатолій ЧОРНОУС«25» листопада 2025р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу та наукової роботи

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб оптимізації діагностики раннього безсимптомного ураження нирок шляхом оцінки функціонального ниркового резерву та стану внутрішньогломерулярної гемодинаміки у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії та гіпертонічною хворобою II стадії»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; аспірантка Акімова Л.С., професор, д.мед.н. Доценко С.Я.
3. **Джерело інформації:**  
Доценко С.Я., Акімова Л.С. Порушення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. Запорізький медичний журнал. 2025; Том 27, №1 (148): 31-37. DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.316508.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету, кафедра внутрішньої та сімейної медицини
5. **Термін впровадження** з 03.2025 р. по 11.2025 р.
6. **Результати впровадження:** результати дослідження аспірантки Акімової Л.С. та наукового керівника професора, д.мед.н. Доценко С.Я. впроваджені в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес кафедри (в матеріали лекцій, практичних та семінарських занять).
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:  
завідувачка кафедри внутрішньої  
та сімейної медицини ННМІ СумДУ,  
д.мед.н., професор

Приступа Л.Н.



## ДОДАТОК А4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

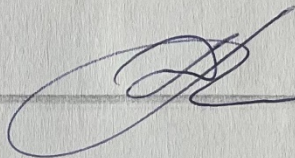
Проректор з науково-педагогічної роботи  
Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
професор, д.мед.н. Візір В.А.  
(керівник установи, в якій проведено впровадження)  
10 » січня 2026 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу та наукової роботи

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб оптимізації діагностики раннього безсимптомного ураження нирок шляхом оцінки функціонального ниркового резерву та стану внутрішньогломерулярної гемодинаміки у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії та гіпертонічною хворобою II стадії»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; аспірантка Акімова Л.С., професор, д.мед.н. Доценко С.Я.
3. **Джерело інформації:**
  - Доценко С.Я., Акімова Л.С. Порушення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. Запорізький медичний журнал. 2025; Том 27, №1 (148): 31-37. DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.316508.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 1.
5. **Термін впровадження** з 03.2025 р. по 01.2026 р.
6. **Результати впровадження:** результати дослідження аспірантки Акімової Л.С. та наукового керівника професора, д.мед.н. Доценко С.Я. впроваджені в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес кафедри (в матеріали лекцій, практичних та семінарських занять).
7. **Зауваження, пропозиції:** немає

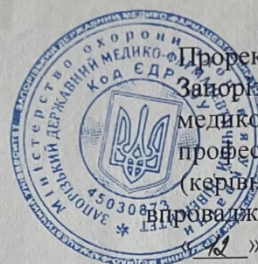
Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри внутрішніх  
хвороб 1 ЗДМФУ д.мед.н., проф.



Лашкул Д.А.



## ДОДАТОК А5



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з науково-педагогічної роботи  
Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
професор, д.мед.н. \_\_\_\_\_ Вадим ВІЗІР  
(керівник установи, в якій проведено  
впровадження)

«1» січня 2026р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу та наукової роботи

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб оптимізації діагностики раннього безсимптомного ураження нирок шляхом оцінки функціонального ниркового резерву та стану внутрішньогломерулярної гемодинаміки у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії та гіпертонічною хворобою II стадії»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; аспірантка Акімова Л.С., професор, д.мед.н. Доценко С.Я.
3. **Джерело інформації:**
  - Доценко С.Я., Акімова Л.С. Порушення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. Запорізький медичний журнал. 2025; Том 27, №1 (148): 31-37. DOI:10.14739/2310-1210.2025.1.316508.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 2.
5. **Термін впровадження** з 03.2025 р. по 01.2026 р.
6. **Результати впровадження:** результати дослідження аспірантки Акімової Л.С. та наукового керівника професора, д.мед.н. Доценко С.Я. впроваджені в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес кафедри (в матеріали лекцій, практичних та семінарських занять).
7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішніх  
хвороб 2 ЗДМФУ  
к.мед.н., доц.

Олександр ДЕМІДЕНКО



## ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Медичний директор  
КНП «Ічнянська міська лікарня»  
Ічнянської міської ради  
Ярошик Григорій Олексійович  
(керівник установи, в якій проведено впровадження)<sup>1</sup>  
«26» листопада 2025р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ  
матеріалів дисертаційної роботи в практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб оптимізації діагностики раннього безсимптомного ураження нирок шляхом оцінки функціонального ниркового резерву та стану внутрішньогломерулярної гемодинаміки у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії та гіпертонічною хворобою II стадії»<sup>2</sup>
2. Установа-розробник: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; аспірантка Акімова Л.С., професор, д.мед.н. Доценко С.Я.<sup>2</sup>
3. Джерело інформації:  
• Доценко С.Я., Акімова Л.С. Порушення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. Запорізький медичний журнал. 2025; Том 27, №1 (148): 31-37. DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.316508.<sup>2</sup>
4. Базова установа, яка проводить впровадження: КНП «Ічнянська міська лікарня» Ічнянської міської ради
5. Термін впровадження: з 03.2025 р. по 11.2025 р.<sup>3</sup>
6. Загальна кількість спостережень: 17 спостережень.<sup>3,4</sup>
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)<sup>5</sup>: оцінка стану інтрагломерулярної гемодинаміки та виявлення порушень функціонального ниркового резерву забезпечує поліпшення діагностики раннього та безсимптомного ураження нирок у пацієнтів з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень.
8. Зауваження, пропозиції: немає.<sup>3</sup>

«26» листопада 2025р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач відділенням терапії,  
професійної патології та реабілітації



Сурніна Л.М.

1. Узагальнені акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження.
2. Заповнюється розробником.
3. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
4. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.
5. Тільки стосовно пропозицій, включених до плану впровадження.



## ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ДУ «Інститут геронтології  
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»  
член-кор. НАМН України,  
д. мед. н. Маньковський Б. М.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)<sup>1</sup>

«02» грудня 2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи в практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб оптимізації діагностики раннього безсимптомного ураження нирок шляхом оцінки функціонального ниркового резерву та стану внутрішньогломерулярної гемодинаміки у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії та гіпертонічною хворобою II стадії»<sup>2</sup>
2. Установа-розробник: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; аспірантка Акімова Л.С., професор, д. мед. н. Доценко С.Я.<sup>2</sup>
3. Джерело інформації: Доценко С.Я., Акімова Л.С. Порушення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. Запорізький медичний журнал. 2025; Том 27, №1 (148): 31-37. DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.316508.<sup>2</sup>
4. Базова установа, яка проводить впровадження: ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», відділення фармакоterapiї вік-залежних захворювань<sup>3</sup>
5. Термін впровадження: 03.2025 р. по 12.2025 р.<sup>3</sup>
6. Загальна кількість спостережень: 20 спостережень.<sup>3,4</sup>
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)<sup>5</sup>: оцінка стану інтрагломерулярної гемодинаміки та виявлення порушень функціонального ниркового резерву забезпечує поліпшення діагностики доклінічного ураження нирок у пацієнтів із коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень.
8. Зауваження, пропозиції: немає.<sup>3</sup>

«02» грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач відділом фармакоterapiї  
вік-залежних захворювань,  
ДУ «Інститут геронтології  
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»

Валентина ЧИЖОВА

1. Узагальнені акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження.
2. Заповнюється розробником.
3. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
4. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.
5. Тільки стосовно пропозицій, включених до плану впровадження.



0035209605468958

## ДОДАТОК А8



Медичний директор  
КНП «Міська лікарня №8» ЗМР  
Мороз С.С.  
(керівник установи, в якій проведено впровадження)<sup>1</sup>  
«18» грудня 2025р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
матеріалів дисертаційної роботи в практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб оптимізації діагностики раннього безсимптомного ураження нирок шляхом оцінки функціонального ниркового резерву та стану внутрішньогломерулярної гемодинаміки у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії та гіпертонічною хворобою II стадії»<sup>2</sup>
2. Установа-розробник: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; аспірантка Акімова Л.С., професор, д.мед.н. Доценко С.Я.<sup>2</sup>
3. Джерело інформації:
  - Доценко С.Я., Акімова Л.С. Порушення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. Запорізький медичний журнал. 2025; Том 27, №1 (148): 31-37.DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.316508.<sup>2</sup>
4. Базова установа, яка проводить впровадження: КНП «Міська лікарня №8» ЗМР, відділення терапії.<sup>3</sup>
5. Термін впровадження: з 03.2025 р. по 12.2025 р.<sup>3</sup>
6. Загальна кількість спостережень: 21 спостереження.<sup>3,4</sup>
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)<sup>5</sup>: оцінка стану інтрагломерулярної гемодинаміки та виявлення порушень функціонального ниркового резерву забезпечує поліпшення діагностики раннього та безсимптомного ураження нирок у пацієнтів з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень.
8. Зауваження, пропозиції: немає.<sup>3</sup>

«18» грудня 2025р.  
Відповідальний за впровадження:  
Завідувач відділенням терапії

  
Савоськін Д.М.

1. Узагальнені акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження.
2. Заповнюється розробником.
3. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
4. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.
5. Тільки стосовно пропозицій, включених до плану впровадження.



0035209605468958

## ДОДАТОК А9

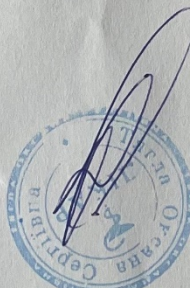
«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Медичний директор  
ТОВ «ВІТАЦЕНТР»  
Пазинич О.М.  
(керівник установи, в якій проведено впровадження)<sup>1</sup>  
«08» січня 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ  
матеріалів дисертаційної роботи в практику охорони здоров'я

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб оптимізації діагностики раннього безсимптомного ураження нирок шляхом оцінки функціонального ниркового резерву та стану внутрішньогломерулярної гемодинаміки у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії та гіпертонічною хворобою II стадії»<sup>2</sup>
2. Установа-розробник: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, 69035, м. Запоріжжя, бульвар Марії Примаченко, 26; аспірантка Акімова Л.С., професор, д.мед.н. Доценко С.Я.<sup>2</sup>
3. Джерело інформації:
  - Доценко С.Я., Акімова Л.С. Порушення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. Запорізький медичний журнал. 2025; Том 27, №1 (148): 31-37.DOI: 10.14739/2310-1210.2025.1.316508.<sup>2</sup>
4. Базова установа, яка проводить впровадження: ТОВ «Вітацентр», відділення терапії, професійної патології.<sup>3</sup>
5. Термін впровадження: з 03.2025 р. по 01.2026 р.<sup>3</sup>
6. Загальна кількість спостережень: 22 спостереження.<sup>3,4</sup>
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3)<sup>5</sup>: оцінка стану інтрагломерулярної гемодинаміки та виявлення порушень функціонального ниркового резерву забезпечує поліпшення діагностики раннього та безсимптомного ураження нирок у пацієнтів з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень.
8. Зауваження, пропозиції: немає.<sup>3</sup>

«08» січня 2026 р.  
Відповідальний за впровадження:  
Завідувач відділенням терапії,  
професійної патології



Тягла О.С.

1. Узагальнені акти впровадження затверджує зам. керівника установи, в якій проведено впровадження.
2. Заповнюється розробником.
3. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
4. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.
5. Тільки стосовно пропозицій, включених до плану впровадження.



## ДОДАТОК Б

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

#### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Акімова Л.С. Стан ниркової гемодинаміки при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби II стадії та хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2024; Том 24, №4 (88): 4-13. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.4>

2. Доценко С.Я., Акімова Л.С. Порухення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. *Запорізький медичний журнал*. 2025; Том 27, № 1 (148): 31-37. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.1.316508> (Здобувачем проведено розробку концепції і дизайну дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретацію даних, написання статті; Доценко С.Я. – редагування статті, остаточне затвердження статті).

3. Акімова Л.С. Патофізіологічне значення порушення експресії цитокінів при формуванні ренальної дисфункції в умовах супутнього перебігу хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2025; Том 25, №4 (92): 5-12. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.5>

#### Опубліковані праці апробаційного характеру:

4. Акімова Л.С. Клінічні зміни ниркового резерву у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II-III стадії у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії. The X International scientific and practical conference “Current challenges of science and education”, June 3-5, 2024, Berlin, Germany. p. 56-58.



5. Акімова Л.С. Особливості порушення ренальної гемодинаміки у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень II-III стадії у коморбідності з гіпертонічною хворобою II стадії». The VII International scientific and practical conference “European congress of scientific achievements”, July 15-17, 2024, Barcelona, Spain. p. 37-39.

6. Акімова Л.С. Патогенетичні чинники виникнення та прогресування порушення функції нирок у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. Мультидисциплінарний науковий часопис «Нотатки сучасної науки» №19 від 17.10.2024р., Публікація в межах науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної науки: історія, теорія, практика», м. Харків, 17-19 жовтня 2024 р., с. 10-12. ISSN 2786-6777 (online) DOI: <https://doi.org/10.61718/nsn>

7. Акімова Л.С. Роль загострень хронічного обструктивного захворювання легень у швидкості прогресування хронічного ураження нирок у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II-III стадії у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії. The XLIV International scientific and practical conference «The impact of scientific research on the development of the modern world», October, 23-25, 2024, Dubrovnik, Croatia, p. 143-145. ISBN 978-617-8427-34-4 DOI: <https://doi.org/10.70286/ISU-23.10.2024>

8. Liliia Akimova. Changes in functional renal reserve as an early marker of renal dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension. The IX International Scientific and Theoretical Conference «Theory and practice of modern science», March, 28, 2025, Krakow, Poland, p.161-162. ISBN 979-8-88955-779-1 DOI <https://doi.org/10.36074/scientia-28.03.2025>

9. Liliia Akimova. Application of ultrasound renal doppler to detect changes in renal haemodynamics in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension. The VIII International Scientific and Theoretical Conference «Science of XXI century: development, main theories and achievements», May, 02, 2025, Hague, Netherlands, p. 220-222. ISBN: 979-8-89660-278-1. DOI: <https://doi.org/10.36074/scientia-02.05.2025>



10. Акімова Л.С. Використання опитувальників SGRQ та SF-36 в оцінці якості життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою та хронічним обструктивним захворюванням легень. The VIII International Scientific and Practical Conference «Scientific practice: modern and classical research methods», September, 05, 2025, Boston, USA, p. 214-218. ISBN 978-617-8440-82-4 ISBN 979-8-89217-803-7 (PDF) DOI: <https://doi.org/10.36074/logos-05.09.2025.038>

11. Акімова Л.С. Оцінка екскреторної функції нирок у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та хронічним обструктивним захворюванням легень на підставі визначення рівня креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації. The IX International Scientific and Practical Conference «Theoretical and empirical scientific research: concept and trends», October, 10, 2025, Oxford, United Kingdom, p. 266-269. ISBN 978-617-8440-83-1 ISBN 978-1-8380555-1-6 (PDF) DOI: <https://doi.org/10.36074/logos-10.10.2025.053>

12. Акімова Л.С. Оцінка стимульованої фільтраційної функції нефронів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та хронічним обструктивним захворюванням легень шляхом визначення функціонального ниркового резерву. The X Correspondence International Scientific and Practical Conference «An Integrated approach to science modernization: methods, models and multidisciplinary», October, 17, 2025, Vienna, Austria, p. 853-856. ISSN 2710-3056 DOI: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.17.10.2025.101>



## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 10-та (X) Міжнародна науково-практична конференція «Current challenges of science and education», 3-5 червня 2024 р., м. Берлін, Німеччина (*публікація тез*).
2. 7-а (VII) Міжнародна науково-практична конференція «European congress of scientific achievements», 15-17 липня 2024 р., м. Барселона, Іспанія (*публікація тез*).
3. Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної науки: історія, теорія, практика», 17-19 жовтня 2024 р., м. Харків, Україна (*публікація тез, постерна презентація*).
4. XLIV Міжнародна науково-практична конференція «The impact of scientific research on the development of the modern world», 23-25 жовтня 2024 р., м. Дубровник, Хорватія (*публікація тез*).
5. X Міжнародна наукова та теоретична конференція «Theory and practice of modern science», 28 березня 2025 року, м. Краків, Польща (*публікація тез*).
6. VIII Міжнародна наукова та теоретична конференція «Science of XXI century: development, main theories and achievements», 2 травня 2025 р., м. Гаага, Нідерланди (*публікація тез*).
7. VIII Міжнародна наукова та теоретична конференція «Scientific practice: modern and classical research methods», 5 вересня 2025 року, м. Бостон, США (*публікація тез*).
8. VIII Міжнародна наукова та теоретична конференція «Scientific practice: modern and classical research methods», 10 жовтня 2025 року, м. Оксфорд, Велика Британія (*публікація тез*).
9. 10-та (X) Заочна міжнародна науково-практична конференція «An Integrated approach to science modernization: methods, models and multidisciplinary», 17 жовтня 2025 року, м. Відень, Австрія (*публікація тез*).



## ДОДАТОК Г

## Таблиці до розділу 3

Таблиця Г.1 – Особливості параметрів, які характеризують ниркові адаптаційні можливості та фільтраційний резерв у досліджуваних групах пацієнтів,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Групи хворих			Практично здорові особи (N=20) 4 група
	Хворі на ГХ (N=30)	Хворі з ХОЗЛ (N=30)	Хворі на ГХ на тлі ХОЗЛ (N=60)	
	1 група	2 група	3 група	
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	91,33±3,62(84,1-98,56)*	90,17±3,63(82,9-97,43)*	94,65±2,39(89,87-99,43)*	74,45±1,55(71,34-77,56)
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	8447,03±673,82(7099,39-9794,68)	7227,13±598,8(6029,54-8424,73)	8719,5±441,25(7837-9602)	8915,15±987,08(6941-10889,3)
Об'єм сечі початково, мл	135,73±7,17(121,39-150,07)	137,37±8,15(121,07-153,67)	125,6±5,89(113,81-137,39)	144,25±9,42(125,41-163,09)
Хвилинний діурез до проби, мл/хв.	1,13±0,06(1,01-1,25)	1,14±0,07(1,01-1,28)	1,05±0,05(0,95-1,14)	1,2±0,08(1,04-1,36)
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	97,46±5,38(86,69-108,22)*#	85,43±4,97(75,49-95,36)*\$	91,68±4,05(83,58-99,79)*	142,65±18,39(105,87-179,43)
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	85,53±3,72(78,1-92,96)*	86,47±3,8(78,86-94,07)*	87,87±2,28(83,32-92,42)*	71,2±2,05(67,1-75,3)
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	9164,87±719,9(7725,07-10604,66)	7476,37±603,13(6270,1-8682,63)	9653,92±483,46(8686,99-10620,84)	9023,5±881,69(7260,11-10786,89)
Об'єм сечі після проби, мл	124,73±6,35(112,03-137,43)*	137,93±7,51(122,91-152,96)*	109,25±4,84(99,57-118,93)*#\$	159,85±11,53(136,79-182,91)
Хвилинний діурез після проби, мл/хв.	1,04±0,05(0,93-1,15)*	1,15±0,06(1,02-1,27)*	0,91±0,04(0,83-0,99)*#\$	1,34±0,1(1,14-1,53)
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	105,85±6,23(93,38-118,31)*	96,32±6,43(83,45-109,18)*	95,07±4,3(86,47-103,66)*\$	170,89±21,93(127,04-214,75)
Функціональний нирковий резерв, %	7,7±1,31(5,08-10,33)*#	11,11±1,87(7,38-14,84)*\$	3,63±1,03(1,57-5,69)*#\$	20,19±1,63(16,93-23,45)

Примітки: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з контрольною групою (практично здорові особи);  
# –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою із монопатологією (ХОЗЛ);  
\$ –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою із монопатологією (ГХ).



Таблиця Г.2 – Зміни параметрів, які характеризують ниркові адаптаційні можливості та фільтраційний резерв у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від віку пацієнтів,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	< 50 років	> 50 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	88,1±3,25(81,61-94,59)	92,95±5,2(82,56-103,34)	91,33±3,62(84,1-98,56)	5,51%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	8237,8±742,09(6753,62-9721,98)	8551,65±952,55(6646,55-10456,75)	8447,03±673,82(7099,39-9794,68)	3,81%
Об'єм сечі початково, мл	146,1±11,76(122,58-169,62)	130,55±8,98(112,59-148,51)	135,73±7,17(121,39-150,07)	-10,64%
Хвилинний діурез до проби, мл/хв.	1,22±0,1(1,02-1,41)	1,09±0,07(0,94-1,24)	1,13±0,06(1,01-1,25)	-10,66%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	108,95±7,17(94,61-123,3)	91,71±6,99(77,72-105,69)*	97,46±5,38(86,69-108,22)	-15,82%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	81,8±3,6(74,6-89)	87,4±5,29(76,82-97,98)	85,53±3,72(78,1-92,96)	6,85%
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	9105,1±856,8(7391,5-10818,7)	9194,75±1006,24(7182,28-11207,22)	9164,87±719,9(7725,07-10604,66)	0,98%
Об'єм сечі після проби, мл	136,8±13,11(110,58-163,02)	118,7±6,77(105,16-132,24)	124,73±6,35(112,03-137,43)	-13,23%
Хвилинний діурез після проби, мл/хв.	1,14±0,11(0,92-1,36)	0,99±0,06(0,88-1,1)	1,04±0,05(0,93-1,15)	-13,16%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	119,81±8,26(103,29-136,33)	98,86±8,07(82,73-115)*	105,85±6,23(93,38-118,31)	-17,49%
Функціональний нирковий резерв, %	9,84±1,6(6,63-13,04)	6,64±1,77(3,09-10,19)*	7,7±1,31(5,08-10,33)	-32,52%
Пацієнти з ХОЗЛ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	88,37±3,34(81,69-95,05)	93,27±8,25(76,77-109,77)	90,17±3,63(82,9-97,43)	5,54%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	7060,47±728,33(5603,82-8517,12)	7515±1083,31(5348,39-9681,61)	7227,13±598,8(6029,54-8424,73)	6,44%
Об'єм сечі початково, мл	147,26±9,75(127,77-166,75)	120,27±13,56(93,15-147,39)	137,37±8,15(121,07-153,67)	-18,33%
Хвилинний діурез до проби, мл/хв.	1,23±0,08(1,06-1,39)	0,99±0,11(0,78-1,23)*	1,14±0,07(1,01-1,28)	-18,70%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	91,5±6,49(78,52-104,47)	74,94±6,85(61,24-88,65)*	85,43±4,97(75,49-95,36)	-18,10%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	84,37±3,62(77,12-91,61)	90,09±8,45(73,18-107)	86,47±3,8(78,86-94,07)	6,78%
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	7399,32±784,89(5829,53-8969,1)	7609,45±979,24(5650,98-9567,93)	7476,37±603,13(6270,1-8682,63)	2,84%



## Продовження таблиці Г.2

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	< 50 років	> 50 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Об'єм сечі після проби, мл	150,05±9,27(131,52-168,59)	117±10,49(96,03-137,97)*	137,93±7,51(122,91-152,96)	-22,03%
Хвилинний діурез після проби, мл/хв.	1,25±0,08(1,1-1,4)	0,98±0,09(0,8-1,15)*	1,15±0,06(1,02-1,27)	-21,60%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	105,22±8,16(88,9-121,55)	80,94±9,1(62,74-99,14)*	96,32±6,43(83,45-109,18)	-23,08%
Функціональний нирковий резерв, %	13,73±2,42(8,9-18,56)	6,58±2,48(1,62-11,54)*	11,11±1,87(7,38-14,84)	-52,08%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	92,58±5,2(82,19-102,98)	95,17±2,71(89,74-100,59)	94,65±2,39(89,87-99,43)	2,80%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	7553±631,75(6289,5-8816,5)	9011,13±522,61(7965,91-10056,34)*	8719,5±441,25(7837-9602)	19,31%
Об'єм сечі початково, мл	128,17±9,17(109,82-146,51)	124,96±7,04(110,88-139,04)	125,6±5,89(113,81-137,39)	-2,50%
Хвилинний діурез до проби, мл/хв.	1,07±0,08(0,92-1,22)	1,04±0,06(0,92-1,16)	1,05±0,05(0,95-1,14)	-2,80%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	89,29±9,31(70,67-107,9)	92,28±4,55(83,19-101,38)	91,68±4,05(83,58-99,79)	3,35%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	85,92±5,83(74,25-97,58)	88,35±2,47(83,41-93,3)	87,87±2,28(83,32-92,42)	2,83%
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	8636,83±921,31(6794,22-10479,44)	9908,19±556,98(8794,23-11022,14)	9653,92±483,46(8686,99-10620,84)	14,72%
Об'єм сечі після проби, мл	111,08±6,67(97,75-124,42)	108,92±5,86(97,2-120,63)	109,25±4,84(99,57-118,93)	-1,94%
Хвилинний діурез після проби, мл/хв.	0,93±0,06(0,81-1,04)	0,91±0,05(0,81-1,01)	0,91±0,04(0,83-0,99)	-2,15%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	96,74±11,68(73,37-120,11)	94,76±4,6(85,56-103,97)	95,07±4,3(86,47-103,66)	-2,05%
Функціональний нирковий резерв, %	6,37±2,49(1,4-11,35)	3,02±1,1(0,82-5,22)*	3,63±1,03(1,57-5,69)	-52,59%
Примітка: * – p<0,05 при порівнянні з підгрупою пацієнтів відповідної патології молодше 50 років.				



Таблиця Г.3 – Зміни параметрів, які характеризують ниркові адаптаційні можливості та фільтраційний резерв у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від гендерних особливостей,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% різниця 2 vs 1
	Чоловіки	Жінки	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	91,55±3,52(84,51- 98,58)	90,75±10,05(70,65 -110,85)	91,33±3,62(84,1- 98,56)	-0,87%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	8430,59±704,05(7 022,48-9838,7)	8492,25±1721,6(5 049,04-11935,46)	8447,03±673,82(7 099,39-9794,68)	0,73%
Об'єм сечі початково, мл	138,09±8,63(120,8 2-155,36)	129,25±13,24(102, 76-155,74)	135,73±7,17(121,3 9-150,07)	-6,40%
Хвилинний діурез до проби, мл/хв.	1,15±0,07(1,01- 1,29)	1,08±0,11(0,86- 1,3)	1,13±0,06(1,01- 1,25)	-6,09%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	99,46±6,08(87,3- 111,63)	91,93±11,77(68,39 -115,48)	97,46±5,38(86,69- 108,22)	-7,57%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	85,68±3,77(78,14- 93,22)	85,13±9,86(65,41- 104,84)	85,53±3,72(78,1- 92,96)	-0,64%
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	9171,55±759,11(7 653,32-10689,77)	9146,5±1815,82(5 514,85-12778,15)	9164,87±719,9(77 25,07-10604,66)	-0,27%
Об'єм сечі після проби, мл	127±7,81(111,38- 142,62)	118,5±10,73(97,03 -139,97)	124,73±6,35(112,0 3-137,43)	-6,69%
Хвилинний діурез після проби, мл/хв.	1,06±0,07(0,93- 1,19)	0,99±0,09(0,81- 1,17)	1,04±0,05(0,93- 1,15)	-6,60%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	108,15±7,11(93,92 -122,38)	99,5±13,34(72,81- 126,19)	105,85±6,23(93,38 -118,31)	-8,00%
Функціональний нирковий резерв, %	8,2±1,61(4,98- 11,43)	6,33±2,21(1,92- 10,75)	7,7±1,31(5,08- 10,33)	-22,80%
Пацієнти з ХОЗЛ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	92,69±3,78(85,14- 100,25)	73,75±8,92(55,91- 91,59)*	90,17±3,63(82,9- 97,43)	-20,43%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	6878,88±635,55(5 607,78-8149,99)	9490,75±1464,77( 6561,21-12420,29)	7227,13±598,8(60 29,54-8424,73)	37,97%
Об'єм сечі початково, мл	140,96±8,55(123,8 7-158,05)	114±25,49(63,02- 164,98)	137,37±8,15(121,0 7-153,67)	-19,13%
Хвилинний діурез до проби, мл/хв.	1,17±0,07(1,03- 1,32)	0,95±0,21(0,53- 1,37)	1,14±0,07(1,01- 1,28)	-18,80%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	81,13±5,04(71,04- 91,21)	113,37±10,55(92,2 7-134,48)*	85,43±4,97(75,49- 95,36)	39,74%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	89,62±3,86(81,9- 97,33)	66±9,03(47,94- 84,06)	86,47±3,8(78,86- 94,07)	-26,36%
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	7122,81±648,79(5 825,23-8420,39)	9774,5±1241,6(72 91,3-12257,7)*	7476,37±603,13(6 270,1-8682,63)	37,23%



0035209605468958

## Продовження таблиці Г.3

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	Чоловіки	Жінки	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Об'єм сечі після проби, мл	141,88±7,66(126,5 7-157,2)	112,25±25,7(60,84 -163,66)	137,93±7,51(122,9 1-152,96)	-20,88%
Хвилиний діурез після проби, мл/хв.	1,18±0,06(1,05- 1,31)	0,94±0,21(0,51- 1,36)	1,15±0,06(1,02- 1,27)	-20,34%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	90,74±6,42(77,9- 103,58)	132,59±16,19(100, 2-164,97)*	96,32±6,43(83,45- 109,18)	46,12%
Функціональний нирковий резерв, %	10,35±1,99(6,38- 14,33)	15,96±5,37(5,26- 26,75)*	11,11±1,87(7,38- 14,84)	54,20%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	95,82±2,58(90,67- 100,97)	91,44±5,58(80,28- 102,6)	94,65±2,39(89,87- 99,43)	-4,57%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	8268,77±500,05(7 268,68-9268,87)	9959,21±872,35(8 214,31-11703,69)*	8719,5±441,25(78 37-9602)	20,44%
Об'єм сечі початково, мл	128,18±6,87(114,4 4-141,93)	118,5±11,64(95,22 -141,78)	125,6±5,89(113,81 -137,39)	-7,55%
Хвилиний діурез до проби, мл/хв.	1,07±0,06(0,95- 1,18)	0,99±0,1(0,79- 1,18)	1,05±0,05(0,95- 1,14)	-7,48%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	87,1±4,51(78,07- 96,13)	104,29±8,2(87,88- 120,7)*	91,68±4,05(83,58- 99,79)	19,74%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	88,86±2,46(83,94- 93,79)	85,13±5,28(74,56- 95,69)	87,87±2,28(83,32- 92,42)	-4,20%
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	9111,57±543,64(8 024,29-10198,84)	11145,38±956,82( 9231,73- 13059,02)*	9653,92±483,46(8 686,99-10620,84)	22,32%
Об'єм сечі після проби, мл	112,11±5,42(101,2 7-122,96)	101,5±10,42(80,65 -122,35)	109,25±4,84(99,57 -118,93)	-9,46%
Хвилиний діурез після проби, мл/хв.	0,93±0,05(0,84- 1,02)	0,85±0,09(0,67- 1,02)	0,91±0,04(0,83- 0,99)	-8,60%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	92,06±5,17(81,71- 102,41)	113,45±7,46(98,54 -128,36)*	95,07±4,3(86,47- 103,66)	23,23%
Функціональний нирковий резерв, %	4,98±1,16(2,66- 7,29)	7,67±1,92(2,84- 11,84)*	3,63±1,03(1,57- 5,69)	54,02%
Примітка: * – p<0,05 при порівнянні з підгрупою чоловіків відповідної патології.				



Таблиця Г.4 – Зміни параметрів, які характеризують ниркові адаптаційні можливості та фільтраційний резерв у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня бронхообструкції при ХОЗЛ (GOLD, 2024), M±m (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% різниця 2 vs 1
	GOLD 2	GOLD 3	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ХОЗЛ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	81,11±3,18(74, 76-87,46)	103,75±5,97(91, 82-115,68)*	90,17±3,63(82,9- 97,43)	27,91%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	7255,5±843,29 (5568,91- 8942,09)	7184,58±845,22 (5494,14- 8875,03)	7227,13±598,8(6 029,54-8424,73)	-0,98%
Об'єм сечі початково, мл	142,56±11,78( 118,99-166,12)	129,58±10,33(1 08,91-150,25)	137,37±8,15(121, 07-153,67)	-9,10%
Хвилиний діурез до проби, мл/хв.	1,19±0,1(0,99- 1,38)	1,08±0,09(0,91- 1,25)	1,14±0,07(1,01- 1,28)	-9,24%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	93,47±5,58(82, 31-104,62)	73,36±8,27(56,8 2-89,91)*	85,43±4,97(75,49 -95,36)	-21,51%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	76,28±3,28(69, 71-82,84)	101,75±5,91(89, 93-113,57)*	86,47±3,8(78,86- 94,07)	33,39%
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	7682,39±865,3 8(5951,64- 9413,14)	7167,33±804,4( 5558,53- 8776,14)	7476,37±603,13( 6270,1-8682,63)	-6,70%
Об'єм сечі після проби, мл	142,11±10,02( 122,07-162,15)	131,67±11,54(1 08,59-154,75)	137,93±7,51(122, 91-152,96)	-7,35%
Хвилиний діурез після проби, мл/хв.	1,18±0,08(1,02 -1,35)	1,1±0,1(0,9- 1,29)	1,15±0,06(1,02- 1,27)	-6,78%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	109,8±7,6(94,5 9-125)	76,1±8,77(58,57 -93,63)*	96,32±6,43(83,45 -109,18)	-30,69%
Функціональний нирковий резерв, %	16,22±2,23(11, 76-20,67)	3,44±1,6(0,24- 6,65)*	11,11±1,87(7,38- 14,84)	-78,79%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	95,55±3,49(88, 57-102,54)	93,81±3,33(87,1 5-100,46)	94,65±2,39(89,87 -99,43)	-1,82%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	8920,07±705,5 3(7509,01- 10331,13)	8531,87±551,44 (7429-9634,74)	8719,5±441,25(7 837-9602)	-4,35%
Об'єм сечі початково, мл	124,17±7,78(1 08,61-139,73)	126,94±8,9(109, 13-144,74)	125,6±5,89(113,8 1-137,39)	2,23%
Хвилиний діурез до проби, мл/хв.	1,03±0,06(0,91 -1,16)	1,06±0,07(0,91- 1,21)	1,05±0,05(0,95- 1,14)	2,91%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	92,63±6,42(79, 79-105,47)	90,8±5,15(80,5- 101,1)	91,68±4,05(83,58 -99,79)	-1,98%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	88,66±3,36(81, 93-95,38)	87,13±3,13(80,8 7-93,39)	87,87±2,28(83,32 -92,42)	-1,73%



0035209605468958

## Продовження таблиці Г.4

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	GOLD 2	GOLD 3	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	9532,72±735,9 7(8060,78- 11004,67)	9767,29±644,89 (8477,51- 11057,07)	9653,92±483,46( 8686,99- 10620,84)	2,46%
Об'єм сечі після проби, мл	111,03±6,5(98, 03-124,03)	107,87±7,27(93, 34-122,4)	109,25±4,84(99,5 7-118,93)	-2,85%
Хвилинний діурез після проби, мл/хв.	0,93±0,05(0,82 -1,03)	0,9±0,06(0,78- 1,02)	0,91±0,04(0,83- 0,99)	-3,23%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	96,31±6,87(82, 56-110,06)	94,17±5,45(83,2 7-105,07)	95,07±4,3(86,47- 103,66)	-2,22%
Функціональний нирковий резерв, %	4,96±1,63(1,7- 8,22)	2,5±0,24(0,02- 2,9)*	3,63±1,03(1,57- 5,69)	-49,60%
Примітка: * – p<0,05 при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології з GOLD 2.				



Таблиця Г.5 – Зміни параметрів, які характеризують ниркові адаптаційні можливості та фільтраційний резерв у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня АГ,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	АГ 2 ступеня	АГ 3 ступеня	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	91,19±4,1(83-99,39)	92,25±6,17(79,91-104,59)	91,33±3,62(84,1-98,56)	1,16%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	8387,23±768,21(6850,81-9923,65)	8835,75±945,03(6945,69-10725,81)	8447,03±673,82(7099,39-9794,68)	5,35%
Об'єм сечі початково, мл	137,96±8,18(121,6-154,32)	121,25±4,64(111,96-130,54)*	135,73±7,17(121,39-150,07)	-12,11%
Хвилинний діурез до проби, мл/хв.	1,15±0,07(1,01-1,29)	1,01±0,04(0,93-1,09)*	1,13±0,06(1,01-1,25)	-12,17%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	97,35±5,94(85,48-109,23)	98,12±13,76(70,6-125,65)	97,46±5,38(86,69-108,22)	0,79%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	85,38±4,17(77,04-93,73)	86,5±7,54(71,41-101,59)	85,53±3,72(78,1-92,96)	1,31%
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	9153,46±815,22(7523,01-10783,91)	9239±1253,94(6731,12-11746,88)	9164,87±719,9(7725,07-10604,66)	0,93%
Об'єм сечі після проби, мл	126,15±7,29(111,58-140,73)	115,5±3,71(108,08-122,92)	124,73±6,35(112,03-137,43)	-8,44%
Хвилинний діурез після проби, мл/хв.	1,05±0,06(0,93-1,17)	0,96±0,03(0,9-1,02)	1,04±0,05(0,93-1,15)	-8,57%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	106,16±6,91(92,33-119,99)	103,81±15,01(73,8-133,82)	105,85±6,23(93,38-118,31)	-2,21%
Функціональний нирковий резерв, %	8,01±1,49(5,03-11)	5,69±0,52(1,66-7,73)*	7,7±1,31(5,08-10,33)	-28,96%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	95,5±4,38(86,73-104,27)	94,23±2,88(88,47-99,98)	94,65±2,39(89,87-99,43)	-1,33%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	8170,3±716,04(6738,22-9602,38)	8994,1±557,79(7878,52-10109,68)	8719,5±441,25(7837-9602)	10,08%
Об'єм сечі початково, мл	126,9±9,6(107,7-146,1)	124,95±7,51(109,94-139,96)	125,6±5,89(113,81-137,39)	-1,54%
Хвилинний діурез до проби, мл/хв.	1,06±0,08(0,9-1,22)	1,04±0,06(0,92-1,17)	1,05±0,05(0,95-1,14)	-1,89%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	87,12±6,44(74,25-100)	93,97±5,18(83,61-104,32)	91,68±4,05(83,58-99,79)	7,86%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	87,75±4,21(79,34-96,16)	87,93±2,73(82,47-93,38)	87,87±2,28(83,32-92,42)	0,21%



0035209605468958

## Продовження таблиці Г.5

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	АГ 2 ступеня	АГ 3 ступеня	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	9392,55±891,4 5(7609,65- 11175,45)	9784,6±579,23(8 626,14-10943,06)	9653,92±483,46(8 686,99-10620,84)	4,17%
Об'єм сечі після проби, мл	113,75±11,2(9 1,35-136,15)	107,4±4,8(97,79- 117,01)	109,25±4,84(99,57 -118,93)	-5,58%
Хвилиний діурез після проби, мл/хв.	0,95±0,09(0,76 -1,13)	0,9±0,04(0,81- 0,98)	0,91±0,04(0,83- 0,99)	-5,26%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	91,55±6,98(77, 6-105,5)	97,19±5,53(86,13 -108,26)	95,07±4,3(86,47- 103,66)	6,16%
Функціональний нирковий резерв, %	6,52±1,07(4,39 -8,66)	1,43±1,4(0,62- 4,23)*	3,63±1,03(1,57- 5,69)	-78,07%

Примітка: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології з АГ II ступеню



Таблиця Г.6 – Зміни параметрів, які характеризують ниркові адаптаційні можливості та фільтраційний резерв у відповідних досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ГХ,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	93,4±7,53(78,33-108,47)	90,92±4,13(82,67-99,17)	91,33±3,62(84,1-98,56)	-2,66%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	8185,4±1357,12(5471,16-10899,64)	8499,36±772,19(6954,98-10043,74)	8447,03±673,82(7099,39-9794,68)	3,84%
Об'єм сечі початково, мл	139,6±14,51(110,57-168,63)	134,96±8,21(118,55-151,37)	135,73±7,17(121,39-150,07)	-3,32%
Хвилинний діурез до проби, мл/хв.	1,16±0,12(0,92-1,41)	1,12±0,07(0,99-1,26)	1,13±0,06(1,01-1,25)	-3,45%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	100,98±15,91(69,16-132,81)	96,75±5,78(85,19-108,31)	97,46±5,38(86,69-108,22)	-4,19%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	87±8,76(69,48-104,52)	85,24±4,18(76,89-93,59)	85,53±3,72(78,1-92,96)	-2,02%
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	9196±1387,88(6420,25-11971,75)	9158,64±829(7500,63-10816,65)	9164,87±719,9(7725,07-10604,66)	-0,41%
Об'єм сечі після проби, мл	125,2±12,45(100,3-150,1)	124,64±7,3(110,04-139,24)	124,73±6,35(112,03-137,43)	-0,45%
Хвилинний діурез після проби, мл/хв.	1,04±0,1(0,84-1,25)	1,02±0,06(0,89-1,14)	1,04±0,05(0,93-1,15)	-1,92%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	111,18±17,33(76,51-145,85)	104,78±6,78(91,21-118,35)	105,85±6,23(93,38-118,31)	-5,76%
Функціональний нирковий резерв, %	10,25±1,06(2,13-12,38)	7,19±0,99(3,22-9,17)*	7,7±1,31(5,08-10,33)	-29,85%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	79,01±3,17(72,65-85,35)	96,39±2,53(91,33-101,45)*	94,65±2,39(89,87-99,43)	22,01%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	7530±597,79(6334,41-8725,59)	8851,67±483,51(7884,64-9818,69)	8719,5±441,25(7837-9602)	17,55%
Об'єм сечі початково, мл	141,83±10,71(120,41-163,26)	123,8±6,42(110,97-136,63)	125,6±5,89(113,81-137,39)	-12,71%
Хвилинний діурез до проби, мл/хв.	1,18±0,09(1-1,36)	1,03±0,05(0,92-1,14)*	1,05±0,05(0,95-1,14)	-12,71%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	110,73±7,24(96,25-125,21)	89,57±4,35(80,87-98,27)*	91,68±4,05(83,58-99,79)	-19,11%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	71,17±3,28(64,61-77,73)	89,72±2,38(84,97-94,47)*	87,87±2,28(83,32-92,42)	26,06%
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	8240,5±716,59(6807,32-9673,68)	9810,96±528,27(8754,42-10867,5)	9653,92±483,46(8686,99-10620,84)	19,06%



0035209605468958

## Продовження таблиці Г.6

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Об'єм сечі після проби, мл	124,5±9,24(106,02-142,98)	107,81±5,28(97,25-118,38)*	109,25±4,84(99,57-118,93)	-13,41%
Хвилинний діурез після проби, мл/хв.	1,04±0,08(0,88-1,19)	0,89±0,04(0,81-0,99)*	0,91±0,04(0,83-0,99)	-13,46%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	119,27±11,09(97,09-141,45)	92,62±4,54(83,54-101,69)*	95,07±4,3(86,47-103,66)	-22,34%
Функціональний нирковий резерв, %	6,79±1,68(3,43-10,15)	3,44±1,04(1,36-5,52)*	3,63±1,03(1,57-5,69)	-49,34%

Примітка: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології з тривалістю ГХ менше 5 років.



Таблиця Г.7 – Зміни параметрів, які характеризують ниркові адаптаційні можливості та фільтраційний резерв у відповідних досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ХОЗЛ,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			%різниця 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ХОЗЛ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	81,4±3,61(74,17- 88,63)	98,93±5,53(87,87 -110)*	90,17±3,63(82, 9-97,43)	21,54%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	7877,87±909,63( 6058,6-9697,13)	6576,4±773,01(5 030,39-8122,41)	7227,13±598,8( 6029,54- 8424,73)	-16,52%
Об'єм сечі початково, мл	129,2±12,03(105, 14-153,26)	145,53±10,99(12 3,54-167,53)	137,37±8,15(12 1,07-153,67)	12,64%
Хвилинний діурез до проби, мл/хв.	1,08±0,10(0,88- 1,28)	1,21±0,09(1,03- 1,4)*	1,14±0,07(1,01- 1,28)	12,04%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	94,45±6,65(81,13 -107,78)	76,4±6,79(62,81- 89,99)*	85,43±4,97(75, 49-95,36)	-19,11%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	77,13±4,02(69,1- 85,17)	95,8±5,59(84,61- 106,99)*	86,47±3,8(78,8 6-94,07)	24,21%
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	8215,67±957,74( 6300,19- 10131,14)	6737,07±715,33( 5306,41-8167,73)	7476,37±603,1 3(6270,1- 8682,63)	-18,00%
Об'єм сечі після проби, мл	131,2±10,41(110, 38-152,02)	144,67±10,9(122, 86-166,48)	137,93±7,51(12 2,91-152,96)	10,27%
Хвилинний діурез після проби, мл/хв.	1,09±0,09(0,92- 1,27)	1,21±0,09(1,02- 1,39)*	1,15±0,06(1,02- 1,27)	11,01%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	109,48±9,16(91,1 6-127,8)	83,16±7,92(67,31 -99)*	96,32±6,43(83, 45-109,18)	-24,04%
Функціональний нирковий резерв, %	14,44±2,42(9,61- 19,27)	7,77±2,65(2,48- 13,06)*	11,11±1,87(7,3 8-14,84)	-46,19%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Креатинін сироватки крові початково, мкмоль/л	95,96±3,09(89,77 -102,14)	93,84±3,39(87,05 -100,63)	94,65±2,39(89, 87-99,43)	-2,21%
Креатинін сечі початково, мкмоль/л	7736,61±556,42( 6623,77-8849,45)	9330,49±610,56( 8109,36- 10551,61)*	8719,5±441,25( 7837-9602)	20,60%
Об'єм сечі початково, мл	133,22±8,32(116, 58-149,85)	120,86±8,03(104, 81-136,92)	125,6±5,89(113 ,81-137,39)	-9,28%
Хвилинний діурез до проби, мл/хв.	1,11±0,07(0,97- 1,25)	1,01±0,07(0,87- 1,14)	1,05±0,05(0,95- 1,14)	-9,01%
Базальний кліренс креатиніну, мл/хв.	87,36±6,4(74,57- 100,15)	94,37±5,25(83,86 -104,88)	91,68±4,05(83, 58-99,79)	8,02%
Креатинін сироватки крові після проби, мкмоль/л	89,17±3,39(82,39 -95,96)	87,05±3,06(80,94 -93,17)	87,87±2,28(83, 32-92,42)	-2,38%



0035209605468958

## Продовження таблиці Г.7

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Креатинін сечі після проби, мкмоль/л	8752,74±710,45( 7331,83- 10173,65)	10214,11±637,73 (8938,64- 11489,58)	9653,92±483,4 6(8686,99- 10620,84)	16,70%
Об'єм сечі після проби, мл	116,78±7,53(101, 71-131,85)	104,95±6,32(92,3 -117,6)	109,25±4,84(99 ,57-118,93)	-10,13%
Хвилиний діурез після проби, мл/хв.	0,97±0,06(0,85- 1,1)	0,87±0,05(0,77- 0,98)	0,91±0,04(0,83- 0,99)	-10,31%
Стимульований кліренс креатиніну, мл/хв.	92,53±7,22(78,1- 106,96)	96,99±5,47(86,05 -107,93)	95,07±4,3(86,4 7-103,66)	4,82%
Функціональний нирковий резерв, %	5,43±0,58(0,26- 6,59)	2,74±1,27(0,19- 5,29)*	3,63±1,03(1,57- 5,69)	-49,54%

Примітка: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології з тривалістю ХОЗЛ менше 5 років.



## ДОДАТОК Д

## Таблиці до розділу 4

Таблиця Д.1 – Параметри доплерівського спектру ниркового кровотоку у обстежених осіб,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Групи хворих			Практично здорові особи (N=20)
	Хворі на ГХ (N=30)	Хворі з ХОЗЛ (N=30)	Хворі на ГХ на тлі ХОЗЛ (N=60)	
	1 група	2 група	3 група	
Vps ЗС НА, см/с	72,99±1,18(70,6 3-75,37) <sup>*#</sup>	63,77±1,45(60,86 -66,67) <sup>*\$</sup>	62,57±0,67(61,2 2-63,91) <sup>*\$</sup>	59,8±0,56(58,6 7-60,93)
Vd ЗС НА, см/с	23,87±0,3(23,27 -24,46) <sup>#</sup>	25,47±0,58(24,31 -26,62) <sup>*\$</sup>	21,75±0,17(21,4 -22,1) <sup>*#</sup>	23,4±0,61(22,1 7-24,63)
TAMX ЗС НА, см/с	40,24±0,57(39,1 -41,39) <sup>#</sup>	38,21±0,75(36,72 -39,7) <sup>*\$</sup>	35,36±0,33(34,6 9-36,02) <sup>*#</sup>	41,25±0,81(39, 62-42,88)
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	3,06±0,03(3- 3,11) <sup>*#</sup>	2,52±0,06(2,41- 2,63) <sup>\$</sup>	2,87±0,01(2,85- 2,9) <sup>*#</sup>	2,6±0,08(2,43- 2,76)
RI ЗС НА, умов.од.	0,67±0,009(0,67 -0,68) <sup>*#</sup>	0,6±0,01(0,58- 0,62) <sup>\$</sup>	0,65±0,009(0,65 -0,65) <sup>*#</sup>	0,61±0,01(0,58 -0,63)
PI ЗС НА, умов.од.	1,22±0,01(1,2- 1,24) <sup>*#</sup>	0,91±0,03(0,86- 0,97) <sup>\$</sup>	1,15±0,009(1,14 -1,16) <sup>*#</sup>	0,89±0,03(0,83 -0,94)
Перепад ЗС–СГ НА, %	29,73±1,23(27,2 7-32,2)	30,76±1,63(27,5- 34,02)	33,67±0,64(32,3 8-34,95) <sup>*\$</sup>	29,09±1,71(25, 67-32,51)
Vps СГ НА, см/с	51,43±1,41(48,6 1-54,25) <sup>*#</sup>	44,1±1,39(41,32- 46,88) <sup>\$</sup>	41,48±0,57(40,3 4-42,62) <sup>\$</sup>	42,3±0,86(40,5 8-44,02)
Vd СГ НА, см/с	18,7±0,31(18,08 -19,32) <sup>*#</sup>	20,73±0,53(19,67 -21,8) <sup>*\$</sup>	16,48±0,29(15,9 -17,07) <sup>*#</sup>	22,85±0,39(22, 06-23,64)
TAMX СГ НА, см/с	29,61±0,66(28,2 8-30,94) <sup>*</sup>	28,93±0,76(27,41 -30,46) <sup>*</sup>	24,82±0,33(24,1 5-25,48) <sup>*#</sup>	34,9±0,74(33,4 1-36,39)
Vps / Vd СГ НА	2,74±0,04(2,66- 2,82) <sup>*#</sup>	2,18±0,1(1,98- 2,38) <sup>*\$</sup>	2,55±0,04(2,47- 2,62) <sup>*#</sup>	1,86±0,04(1,78 -1,94)
RI СГ НА, умов.од.	0,63±0,01(0,62- 0,64) <sup>*#</sup>	0,52±0,02(0,48- 0,56) <sup>*\$</sup>	0,6±0,01(0,59- 0,62) <sup>*#</sup>	0,46±0,01(0,43 -0,48)
PI СГ НА, умов.од.	1,1±0,02(1,07- 1,13) <sup>*#</sup>	0,74±0,05(0,64- 0,84) <sup>*\$</sup>	1,01±0,02(0,98- 1,05) <sup>*#</sup>	0,56±0,02(0,52 -0,59)
Перепад СГ–МГ НА, %	32,45±0,98(30,4 9-34,42)	33,28±1,39(30,49 -36,07)	30,11±0,88(28,3 6-31,86)	32,24±1,31(29, 63-34,85)
Vps МГ НА, см/с	34,7±0,94(32,82 -36,58) <sup>*#</sup>	29,37±1,06(27,25 -31,49) <sup>\$</sup>	29,03±0,57(27,8 9-30,18) <sup>\$</sup>	28,55±0,57(27, 41-29,69)
Vd МГ НА, см/с	15,23±0,45(14,3 4-16,13) <sup>*#</sup>	17,77±0,56(16,65 -18,89) <sup>*\$</sup>	11,35±0,25(10,8 4-11,86) <sup>*#</sup>	19,6±0,5(18,59 -20,61)



## Продовження таблиці Д.1

Показник, од. виміру	Групи хворих			Практично здорові особи (N=20)
	Хворі на ГХ (N=30)	Хворі з ХОЗЛ (N=30)	Хворі на ГХ на тлі ХОЗЛ (N=60)	
	1 група	2 група	3 група	
ТАМХ МГ НА, см/с	21,72±0,61(20,5-22,94)*	21,72±0,69(20,34-23,1)*	17,24±0,36(16,53-17,96)*#§	26,05±0,58(24,89-27,21)
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	2,28±0,01(2,26-2,31)*#	1,66±0,04(1,58-1,75)*\$	2,57±0,01(2,54-2,6)*#§	1,47±0,04(1,39-1,55)
RI МГ НА, умов.од.	0,56±0,01(0,56-0,57)*#	0,39±0,01(0,36-0,42)*\$	0,61±0,01(0,61-0,61)*#§	0,31±0,02(0,27-0,35)
PI МГ НА, умов.од.	0,9±0,01(0,89-0,91)*#	0,46±0,03(0,4-0,52)*\$	1,03±0,01(1,02-1,04)*#§	0,35±0,03(0,29-0,4)
Примітка: * – p<0,05 при порівнянні з контрольною групою; Примітка: # – p<0,05 при порівнянні з групою із монопатологією (ХОЗЛ); Примітка: \$ – p<0,05 при порівнянні з групою із монопатологією (ГХ).				



Таблиця Д.2 – Зміни параметрів доплерівського спектру ниркового кровотоку у обстежених осіб в досліджуваних групах пацієнтів в залежності від віку пацієнтів,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	< 50 років	> 50 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
Vps ЗС НА, см/с	75,7±0,79(74,12-77,28)	71,65±1,66(68,32-74,98)*	72,99±1,18(70,63-75,37)	-5,35%
Vd ЗС НА, см/с	24,4±0,27(23,87-24,93)	23,6±0,42(22,76-24,44)	23,87±0,3(23,27-24,46)	-3,28%
TAMX ЗС НА, см/с	41,5±0,39(40,72-42,28)	39,62±0,81(38-41,24)*	40,24±0,57(39,1-41,39)	-4,53%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	3,09±0,03(3,04-3,17)	3,03±0,04(2,96-3,1)	3,06±0,03(3-3,11)	-2,26%
RI ЗС НА, умов.од.	0,68±0,01(0,67-0,68)	0,67±0,01(0,66-0,68)	0,67±0,01(0,67-0,68)	-1,47%
PI ЗС НА, умов.од.	1,24±0,01(1,21-1,26)	1,21±0,01(1,18-1,24)	1,22±0,01(1,2-1,24)	-2,42%
Перепад ЗС–СГ НА, %	27,66±2,49(22,67-32,65)	30,77±1,36(28,06-33,48)	29,73±1,23(27,27-32,2)	11,24%
Vps СГ НА, см/с	54,8±2,11(50,59-59,01)	49,75±1,75(46,26-53,24)*	51,43±1,41(48,61-54,25)	-9,22%
Vd СГ НА, см/с	19,5±0,37(18,75-20,25)	18,3±0,4(17,49-19,11)	18,7±0,31(18,08-19,32)	-6,15%
TAMX СГ НА, см/с	31,27±0,94(29,38-33,15)	28,78±0,83(27,12-30,45)*	29,61±0,66(28,28-30,94)	-7,96%
Vps / Vd СГ НА	2,79±0,06(2,69-2,91)	2,71±0,05(2,61-2,81)	2,74±0,04(2,66-2,82)	-3,21%
RI СГ НА, умов.од.	0,64±0,01(0,63-0,66)	0,63±0,01(0,61-0,64)	0,63±0,01(0,62-0,64)	-1,56%
PI СГ НА, умов.од.	1,12±0,02(1,08-1,17)	1,08±0,02(1,04-1,13)	1,1±0,02(1,07-1,13)	-3,57%
Перепад СГ–МГ НА, %	31,73±1,68(28,38-35,08)	32,81±1,23(30,35-35,28)	32,45±0,98(30,49-34,42)	3,40%
Vps МГ НА, см/с	37,1±0,53(36,05-38,15)	33,5±1,31(30,87-36,13)*	34,7±0,94(32,82-36,58)	-9,70%
Vd МГ НА, см/с	16,6±0,31(15,99-17,21)	14,55±0,59(13,34-15,76)*	15,23±0,45(14,34-16,13)	-12,4%
TAMX МГ НА, см/с	23,43±0,37(22,69-24,18)	20,87±0,84(19,19-22,54)*	21,72±0,61(20,5-22,94)	-10,9%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	2,24±0,02(2,2-2,27)	2,31±0,01(2,28-2,34)*	2,28±0,01(2,26-2,31)	3,12%
RI МГ НА, умов.од.	0,55±0,01(0,55-0,56)	0,57±0,01(0,56-0,57)	0,56±0,01(0,56-0,57)	3,64%
PI МГ НА, умов.од.	0,88±0,01(0,86-0,89)	0,91±0,01(0,9-0,92)	0,9±0,01(0,89-0,91)	3,41%



0035209605468958

## Продовження таблиці Д.2

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	< 50 років	> 50 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ХОЗЛ				
Vps ЗС НА, см/с	62,37±1,66(59,05-65,69)	66,18±2,68(60,83-71,53)	63,77±1,45(60,86-66,67)	6,11%
Vd ЗС НА, см/с	25,53±0,75(24,02-27,03)	25,36±0,95(23,47-27,26)	25,47±0,58(24,31-26,62)	-0,67%
TAMX ЗС НА, см/с	37,77±0,9(35,97-39,58)	38,97±1,34(36,3-41,64)	38,21±0,75(36,72-39,7)	3,18%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	2,46±0,07(2,33-2,6)	2,62±0,1(2,43-2,82)	2,52±0,06(2,41-2,63)	6,50%
RI ЗС НА, умов.од.	0,59±0,01(0,57-0,61)	0,61±0,01(0,59-0,64)	0,6±0,01(0,58-0,62)	3,39%
PI ЗС НА, умов.од.	0,89±0,03(0,83-0,95)	0,96±0,06(0,84-1,07)	0,91±0,03(0,86-0,97)	7,87%
Перепад ЗС–СГ НА, %	33,18±1,79(29,6-36,75)	26,58±2,88(20,81-32,35)*	30,76±1,63(27,5-34,02)	-19,89%
Vps СГ НА, см/с	41,58±1,37(38,85-44,31)	48,45±2,55(43,35-53,56)*	44,1±1,39(41,32-46,88)	16,52%
Vd СГ НА, см/с	20,95±0,67(19,6-22,29)	20,36±0,91(18,55-22,18)	20,73±0,53(19,67-21,8)	-2,82%
TAMX СГ НА, см/с	28,47±0,99(26,49-30,46)	29,73±1,2(27,33-32,13)	28,93±0,76(27,41-30,46)	4,43%
Vps / Vd СГ НА	2,04±0,12(1,8-2,28)	2,42±0,16(2,1-2,74)*	2,18±0,1(1,98-2,38)	18,63%
RI СГ НА, умов.од.	0,49±0,02(0,44-0,53)	0,57±0,02(0,52-0,62)*	0,52±0,02(0,48-0,56)	16,33%
PI СГ НА, умов.од.	0,66±0,06(0,54-0,78)	0,87±0,08(0,71-1,04)*	0,74±0,05(0,64-0,84)	31,82%
Перепад СГ–МГ НА, %	33,37±1,56(30,25-36,49)	33,12±2,79(27,54-38,71)	33,28±1,39(30,49-36,07)	-0,75%
Vps МГ НА, см/с	27,68±1,13(25,42-29,95)	32,27±1,88(28,51-36,04)*	29,37±1,06(27,25-31,49)	16,58%
Vd МГ НА, см/с	17,42±0,79(15,84-19)	18,36±0,7(16,96-19,77)	17,77±0,56(16,65-18,89)	5,40%
TAMX МГ НА, см/с	20,98±0,89(19,2-22,77)	23,01±1,02(20,96-25,04)	21,72±0,69(20,34-23,1)	9,63%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	1,61±0,05(1,52-1,71)	1,75±0,07(1,61-1,89)	1,66±0,04(1,58-1,75)	8,70%
RI МГ НА, умов.од.	0,37±0,02(0,33-0,41)	0,42±0,02(0,38-0,47)	0,39±0,01(0,36-0,42)	13,51%
PI МГ НА, умов.од.	0,42±0,03(0,35-0,49)	0,52±0,06(0,41-0,64)*	0,46±0,03(0,4-0,52)	23,81%



0035209605468958

## Продовження таблиці Д.2

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	< 50 років	> 50 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Vps ЗС НА, см/с	65,17±1,46(62,25-68,09)	61,92±0,74(60,44-63,39)	62,57±0,67(61,22-63,91)	-4,99%
Vd ЗС НА, см/с	22,42±0,34(21,74-23,09)	21,58±0,19(21,19-21,97)	21,75±0,17(21,4-22,1)	-3,75%
TAMX ЗС НА, см/с	36,67±0,69(35,29-38,05)	35,03±0,37(34,29-35,77)	35,36±0,33(34,69-36,02)	-4,47%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	2,89±0,03(2,84-2,97)	2,87±0,01(2,84-2,89)	2,87±0,01(2,85-2,9)	-1,03%
RI ЗС НА, умов.од.	0,66±0,01(0,65-0,66)	0,65±0,01(0,65-0,65)	0,65±0,01(0,65-0,65)	-1,52%
PI ЗС НА, умов.од.	1,16±0,01(1,14-1,19)	1,15±0,01(1,14-1,16)	1,15±0,01(1,14-1,16)	-0,86%
Перепад ЗС–СГ НА, %	33,86±1,39(31,09-36,64)	33,62±0,73(32,15-35,08)	33,67±0,64(32,38-34,95)	-0,71%
Vps СГ НА, см/с	43,08±1,27(40,54-45,62)	41,08±0,63(39,82-42,34)	41,48±0,57(40,34-42,62)	-4,64%
Vd СГ НА, см/с	17,17±0,58(16,02-18,32)	16,31±0,34(15,64-16,98)	16,48±0,29(15,9-17,07)	-5,01%
TAMX СГ НА, см/с	25,81±0,73(24,35-27,26)	24,57±0,37(23,83-25,31)	24,82±0,33(24,15-25,48)	-4,80%
Vps / Vd СГ НА	2,52±0,06(2,4-2,65)	2,55±0,05(2,46-2,64)	2,55±0,04(2,47-2,62)	1,19%
RI СГ НА, умов.од.	0,59±0,01(0,58-0,62)	0,60±0,01(0,58-0,62)	0,60±0,01(0,59-0,62)	1,69%
PI СГ НА, умов.од.	1,01±0,03(0,95-1,06)	1,01±0,02(0,97-1,05)	1,01±0,02(0,98-1,05)	-
Перепад СГ–МГ НА, %	26,15±1,75(22,65-29,65)	31,1±0,96(29,19-33,02)*	30,11±0,88(28,36-31,86)	18,93%
Vps МГ НА, см/с	31,75±0,98(29,79-33,71)	28,35±0,64(27,07-29,64)*	29,03±0,57(27,89-30,18)	-10,7%
Vd МГ НА, см/с	12,58±0,51(11,55-13,61)	11,04±0,28(10,49-11,59)*	11,35±0,25(10,84-11,86)	-12,2%
TAMX МГ НА, см/с	18,97±0,66(17,64-20,3)	16,81±0,4(16,02-17,6)	17,24±0,36(16,53-17,96)	-11,34
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	2,54±0,03(2,47-2,61)	2,58±0,02(2,54-2,61)	2,57±0,01(2,54-2,6)	1,57%
RI МГ НА, умов.од.	0,58±0,01(0,56-0,59)	0,64±0,01(0,61-0,66)*	0,61±0,01(0,61-0,61)	10,34%
PI МГ НА, умов.од.	0,97±0,01(0,95-1,00)	1,05±0,01(1,04-1,06)*	1,03±0,01(1,02-1,04)	8,25%
Примітка: * – p<0,05 при порівнянні з підгрупою пацієнтів відповідної патології молодше 50 років.				



Таблиця Д.3 – Зміни параметрів доплерівського спектру ниркового кровотоку у обстежених осіб в досліджуваних групах пацієнтів в залежності від гендерних особливостей,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% різниця 2 vs 1
	Чоловіки	Жінки	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
Vps ЗС НА, см/с	73,36±1,34(70,68-76,05)	72±2,59(66,82-77,18)	72,99±1,18(70,63-75,37)	-1,85%
Vd ЗС НА, см/с	23,91±0,35(23,2-24,62)	23,75±0,59(22,57-24,93)	23,87±0,3(23,27-24,46)	-0,67%
TAMX ЗС НА, см/с	40,39±0,66(39,08-41,71)	39,83±1,23(37,37-42,3)	40,24±0,57(39,1-41,39)	-1,39%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	3,07±0,03(3-3,13)	3,03±0,05(2,92-3,13)	3,06±0,03(3-3,11)	-1,30%
RI ЗС НА, умов.од.	0,67±0,01(0,67-0,68)	0,67±0,01(0,66-0,68)	0,67±0,01(0,67-0,68)	–
PI ЗС НА, умов.од.	1,22±0,009(1,2-1,24)	1,21±0,02(1,17-1,25)	1,22±0,01(1,2-1,24)	-0,82%
Перепад ЗС–СГ НА, %	29,69±1,56(26,57-32,82)	29,84±1,88(26,08-33,6)	29,73±1,23(27,27-32,2)	0,51%
Vps СГ НА, см/с	51,68±1,67(48,34-55,02)	50,75±2,8(45,16-56,34)	51,43±1,41(48,61-54,25)	-1,80%
Vd СГ НА, см/с	18,77±0,31(18,16-19,39)	18,5±0,85(16,81-20,19)	18,7±0,31(18,08-19,32)	-1,44%
TAMX СГ НА, см/с	29,74±0,75(28,24-31,24)	29,25±1,48(26,29-32,21)	29,61±0,66(28,28-30,94)	-1,65%
Vps / Vd СГ НА	2,74±0,05(2,64-2,84)	2,74±0,05(2,64-2,83)	2,74±0,04(2,66-2,82)	–
RI СГ НА, умов.од.	0,63±0,01(0,62-0,65)	0,63±0,01(0,62-0,65)	0,63±0,01(0,62-0,64)	–
PI СГ НА, умов.од.	1,1±0,02(1,06-1,14)	1,1±0,02(1,06-1,14)	1,1±0,02(1,07-1,13)	–
Перепад СГ–МГ НА, %	32,72±1,29(30,14-35,29)	31,73±1,08(29,58-33,88)	32,45±0,98(30,49-34,42)	-3,03%
Vps МГ НА, см/с	34,68±1,06(32,56-36,81)	34,75±2,09(30,56-38,94)	34,7±0,94(32,82-36,58)	0,20%
Vd МГ НА, см/с	15,27±0,53(14,22-16,33)	15,13±0,91(13,3-16,95)	15,23±0,45(14,34-16,13)	-0,92%
TAMX МГ НА, см/с	21,74±0,7(20,34-23,15)	21,67±1,3(19,06-24,28)	21,72±0,61(20,5-22,94)	-0,32%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	2,28±0,02(2,25-2,31)	2,3±0,02(2,26-2,34)	2,28±0,01(2,26-2,31)	0,88%
RI МГ НА, умов.од.	0,56±0,01(0,56-0,57)	0,56±0,009(0,56-0,57)	0,56±0,01(0,56-0,57)	–
PI МГ НА, умов.од.	0,9±0,01(0,88-0,91)	0,91±0,01(0,89-0,92)	0,9±0,01(0,89-0,91)	1,11%



0035209605468958

## Продовження таблиці Д.3

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	Чоловіки	Жінки	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ХОЗЛ				
Vps ЗС НА, см/с	64,58±1,55(61,48-67,67)	58,5±3,52(51,45-65,55)	63,77±1,45(60,86-66,67)	-9,41%
Vd ЗС НА, см/с	25,85±0,61(24,62-27,07)	23±1,22(20,55-25,45)	25,47±0,58(24,31-26,62)	-11,03%
TAMX ЗС НА, см/с	38,73±0,77(37,18-40,28)	34,83±1,87(31,1-38,57)	38,21±0,75(36,72-39,7)	-10,07%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	2,52±0,06(2,39-2,64)	2,55±0,11(2,33-2,76)	2,52±0,06(2,41-2,63)	1,19%
RI ЗС НА, умов.од.	0,6±0,01(0,58-0,62)	0,61±0,02(0,57-0,64)	0,6±0,01(0,58-0,62)	1,67%
PI ЗС НА, умов.од.	0,92±0,03(0,85-0,98)	0,91±0,07(0,76-1,05)	0,91±0,03(0,86-0,97)	-1,09%
Перепад ЗС-СГ НА, %	31,29±1,65(28-34,58)	27,29±6,42(14,45-40,13)	30,76±1,63(27,5-34,02)	-12,78%
Vps СГ НА, см/с	44,35±1,5(41,35-47,34)	42,5±4,21(34,07-50,93)	44,1±1,39(41,32-46,88)	-4,17%
Vd СГ НА, см/с	21,08±0,53(20,01-22,14)	18,5±1,85(14,8-22,2)	20,73±0,53(19,67-21,8)	-12,24%
TAMX СГ НА, см/с	29,31±0,83(27,65-30,97)	26,5±1,59(23,32-29,68)	28,93±0,76(27,41-30,46)	-9,59%
Vps / Vd СГ НА	2,14±0,1(1,95-2,34)	2,4±0,43(1,54-3,26)	2,18±0,1(1,98-2,38)	12,15%
RI СГ НА, умов.од.	0,51±0,02(0,47-0,55)	0,55±0,07(0,42-0,68)	0,52±0,02(0,48-0,56)	7,84%
PI СГ НА, умов.од.	0,72±0,05(0,62-0,82)	0,84±0,2(0,44-1,24)	0,74±0,05(0,64-0,84)	16,67%
Перепад СГ-МГ НА, %	33,75±1,53(30,69-36,81)	30,23±3,29(23,66-36,8)	33,28±1,39(30,49-36,07)	-10,43%
Vps МГ НА, см/с	29,27±1,08(27,11-31,43)	30±4,24(21,51-38,49)	29,37±1,06(27,25-31,49)	2,49%
Vd МГ НА, см/с	17,77±0,61(16,55-18,99)	17,75±1,65(14,45-21,05)	17,77±0,56(16,65-18,89)	-0,11%
TAMX МГ НА, см/с	21,71±0,73(20,25-23,16)	21,83±2,46(16,92-26,74)	21,72±0,69(20,34-23,1)	0,55%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	1,66±0,05(1,57-1,75)	1,67±0,11(1,45-1,9)	1,66±0,04(1,58-1,75)	0,60%
RI МГ НА, умов.од.	0,39±0,02(0,36-0,42)	0,39±0,04(0,32-0,47)	0,39±0,01(0,36-0,42)	—
PI МГ НА, умов.од.	0,46±0,03(0,39-0,52)	0,46±0,09(0,27-0,65)	0,46±0,03(0,4-0,52)	—



## Продовження таблиці Д.3

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	Чоловіки	Жінки	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Vps ЗС НА, см/с	63±0,78(61,44-64,56)	61,38±1,33(58,71-64,04)	62,57±0,67(61,22-63,91)	-2,57%
Vd ЗС НА, см/с	21,84±0,2(21,45-22,24)	21,5±0,37(20,77-22,23)	21,75±0,17(21,4-22,1)	-1,56%
TAMX ЗС НА, см/с	35,56±0,38(34,79-36,33)	34,79±0,68(33,44-36,15)	35,36±0,33(34,69-36,02)	-2,17%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	2,88±0,02(2,85-2,91)	2,85±0,02(2,8-2,9)	2,87±0,01(2,85-2,9)	-1,04%
RI ЗС НА, умов.од.	0,65±0,01(0,65-0,66)	0,65±0,01(0,64-0,65)	0,65±0,01(0,65-0,65)	—
PI ЗС НА, умов.од.	1,16±0,01(1,14-1,17)	1,14±0,01(1,13-1,16)	1,15±0,01(1,14-1,16)	-1,72%
Перепад ЗС–СГ НА, %	33,91±0,76(32,39-35,43)	33,01±1,23(30,54-35,46)	33,67±0,64(32,38-34,95)	-2,68%
Vps СГ НА, см/с	41,59±0,62(40,35-42,83)	41,19±1,32(38,55-43,83)	41,48±0,57(40,34-42,62)	-0,96%
Vd СГ НА, см/с	16,8±0,32(16,16-17,43)	15,63±0,64(14,35-16,9)	16,48±0,29(15,9-17,07)	-6,96%
TAMX СГ НА, см/с	25,06±0,35(24,35-25,77)	24,15±0,78(22,58-25,71)	24,82±0,33(24,15-25,48)	-3,63%
Vps / Vd СГ НА	2,67±0,09(2,49-2,85)	2,49±0,04(2,42-2,58)*	2,55±0,04(2,47-2,62)	-6,74%
RI СГ НА, умов.од.	0,62±0,01(0,59-0,64)	0,59±0,01(0,58-0,61)*	0,6±0,01(0,59-0,62)	-4,84%
PI СГ НА, умов.од.	1,06±0,04(0,99-1,13)	0,99±0,02(0,95-1,03)*	1,01±0,02(0,98-1,05)	-6,60%
Перепад СГ–МГ НА, %	31,99±1,42(29,15-34,82)	29,43±1,07(27,3-31,56)	30,11±0,88(28,36-31,86)	-8,00%
Vps МГ НА, см/с	28,06±1,18(25,69-30,43)	29,39±0,65(28,08-30,69)	29,03±0,57(27,89-30,18)	4,74%
Vd МГ НА, см/с	10,75±0,53(9,69-11,81)	11,57±0,29(11-12,14)	11,35±0,25(10,84-11,86)	7,63%
TAMX МГ НА, см/с	16,52±0,74(15,04-18)	18,51±0,41(17,7-19,32)	17,24±0,36(16,53-17,96)	5,99%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	2,62±0,03(2,56-2,69)	2,55±0,02(2,52-2,58)	2,57±0,01(2,54-2,6)	-2,67%
RI МГ НА, умов.од.	0,62±0,01(0,61-0,63)	0,61±0,01(0,6-0,61)	0,61±0,01(0,61-0,61)	-1,61%
PI МГ НА, умов.од.	1,05±0,01(1,02-1,08)	1,02±0,009(1,01-1,03)*	1,03±0,01(1,02-1,04)	-2,86%

Примітка: \* – p<0,05 при порівнянні з підгрупою чоловіків відповідної патології.



Таблиця Д.4 – Зміни параметрів доплерівського спектру ниркового кровотоку у обстежених осіб в досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня бронхообструкції при ХОЗЛ (GOLD, 2024),  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	GOLD 2	GOLD 3	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ХОЗЛ				
Vps ЗС НА, см/с	63,61±1,83(59,96-67,26)	64,01±2,48(59,05-68,95)	63,77±1,45(60,86-66,67)	0,63%
Vd ЗС НА, см/с	25,89±0,59(24,7-27,08)	24,83±1,15(22,53-27,14)	25,47±0,58(24,31-26,62)	-4,09%
TAMX ЗС НА, см/с	38,43±0,84(36,75-40,1)	37,89±1,43(35,04-40,74)	38,21±0,75(36,72-39,7)	-1,41%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	2,47±0,06(2,34-2,59)	2,61±0,1(2,41-2,81)	2,52±0,06(2,41-2,63)	5,67%
RI ЗС НА, умов.од.	0,59±0,01(0,57-0,61)	0,61±0,01(0,58-0,64)	0,6±0,01(0,58-0,62)	3,39%
PI ЗС НА, умов.од.	0,87±0,02(0,82-0,92)	0,98±0,06(0,87-1,09)*	0,91±0,03(0,86-0,97)	12,64%
Перепад ЗС–СГ НА, %	35,16±1,35(32,46-37,86)	24,15±2,58(18,99-29,31)*	30,76±1,63(27,5-34,02)	-31,31%
Vps СГ НА, см/с	41,22±1,41(38,4-44,05)	48,42±2,29(43,81-53,03)*	44,1±1,39(41,32-46,88)	17,47%
Vd СГ НА, см/с	21,56±0,48(20,6-22,52)	19,49±1,06(17,39-21,61)*	20,73±0,53(19,67-21,8)	-9,55%
TAMX СГ НА, см/с	28,8±1,03(26,74-30,85)	29,14±1,17(26,79-31,49)	28,93±0,76(27,41-30,46)	1,18%
Vps / Vd СГ НА	1,92±0,07(1,79-2,05)	2,56±0,18(2,19-2,93)*	2,18±0,1(1,98-2,38)	33,33%
RI СГ НА, умов.од.	0,47±0,02(0,43-0,51)	0,59±0,03(0,54-0,64)*	0,52±0,02(0,48-0,56)	25,53%
PI СГ НА, умов.од.	0,61±0,04(0,53-0,68)	0,93±0,09(0,76-1,11)*	0,74±0,05(0,64-0,84)	52,46%
Перепад СГ–МГ НА, %	32,27±0,85(30,57-33,96)	34,8±3,29(28,22-41,37)	33,28±1,39(30,49-36,07)	7,84%
Vps МГ НА, см/с	27,89±0,97(25,95-29,83)	31,58±2,12(27,35-35,81)*	29,37±1,06(27,25-31,49)	13,23%
Vd МГ НА, см/с	18,22±0,69(16,84-19,6)	17,08±0,95(15,19-18,98)	17,77±0,56(16,65-18,89)	-6,26%
TAMX МГ НА, см/с	21,59±0,8(20-23,18)	21,92±1,29(19,33-24,51)	21,72±0,69(20,34-23,1)	1,53%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	1,54±0,03(1,48-1,6)	1,85±0,06(1,72-1,97)*	1,66±0,04(1,58-1,75)	20,13%
RI МГ НА, умов.од.	0,35±0,01(0,32-0,37)	0,45±0,02(0,42-0,49)*	0,39±0,01(0,36-0,42)	28,57%
PI МГ НА, умов.од.	0,37±0,01(0,34-0,4)	0,59±0,06(0,48-0,7)*	0,46±0,03(0,4-0,52)	59,46%



0035209605468958

## Продовження таблиці Д.4

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	GOLD 2	GOLD 3	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Vps ЗС НА, см/с	64,48±1,24(62-66,95)	61,54±0,76(60,03-63,05)*	62,57±0,67(61,22-63,91)	-4,56%
Vd ЗС НА, см/с	22,33±0,31(21,71-22,96)	21,44±0,19(21,05-21,82)*	21,75±0,17(21,4-22,1)	-3,99%
TAMX ЗС НА, см/с	36,38±0,61(35,17-37,59)	34,8±0,37(34,05-35,55)*	35,36±0,33(34,69-36,02)	-4,34%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	2,88±0,03(2,83-2,93)	2,87±0,01(2,84-2,9)	2,87±0,01(2,85-2,9)	-0,35%
RI ЗС НА, умов.од.	0,65±0,01(0,65-0,66)	0,65±0,009(0,65-0,65)	0,65±0,01(0,65-0,65)	—
PI ЗС НА, умов.од.	1,16±0,01(1,14-1,18)	1,15±0,01(1,14-1,16)	1,15±0,01(1,14-1,16)	-0,86%
Перепад ЗС–СГ НА, %	32,91±1,05(30,8-35,02)	34,07±0,81(32,45-35,7)	33,67±0,64(32,38-34,95)	3,52%
Vps СГ НА, см/с	43,29±1,13(41,03-45,54)	40,51±0,59(39,34-41,69)*	41,48±0,57(40,34-42,62)	-6,42%
Vd СГ НА, см/с	16,95±0,48(15,99-17,91)	16,23±0,37(15,49-16,97)	16,48±0,29(15,9-17,07)	-4,25%
TAMX СГ НА, см/с	25,73±0,62(24,49-26,97)	24,32±0,37(23,58-25,07)	24,82±0,33(24,15-25,48)	-5,48%
Vps / Vd СГ НА	2,57±0,06(2,45-2,69)	2,53±0,05(2,43-2,63)	2,55±0,04(2,47-2,62)	-1,56%
RI СГ НА, умов.од.	0,61±0,01(0,58-0,63)	0,60±0,01(0,58-0,62)	0,60±0,01(0,59-0,62)	-1,64%
PI СГ НА, умов.од.	1,02±0,03(0,97-1,08)	1,01±0,02(0,96-1,05)	1,01±0,02(0,98-1,05)	-1,96%
Перепад СГ–МГ НА, %	29,35±1,01(27,34-31,36)	30,52±1,24(28,05-33)	30,11±0,88(28,36-31,86)	3,99%
Vps МГ НА, см/с	30,71±1,07(28,57-32,86)	28,13±0,63(26,87-29,39)*	29,03±0,57(27,89-30,18)	-8,40%
Vd МГ НА, см/с	12,38±0,47(11,44-13,32)	10,79±0,26(10,27-11,32)*	11,35±0,25(10,84-11,86)	-12,84%
TAMX МГ НА, см/с	18,49±0,67(17,15-19,83)	16,57±0,38(15,81-17,34)*	17,24±0,36(16,53-17,96)	-10,38%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	2,49±0,01(2,46-2,52)	2,61±0,02(2,58-2,65)*	2,57±0,01(2,54-2,6)	4,82%
RI МГ НА, умов.од.	0,59±0,009(0,59-0,6)	0,63±0,009(0,61-0,62)*	0,61±0,01(0,61-0,61)	6,78%*
PI МГ НА, умов.од.	0,99±0,01(0,98-1,01)	1,05±0,01(1,03-1,06)*	1,03±0,01(1,02-1,04)	6,06
Примітка: * – p<0,05 при порівнянні з підгрупою пацієнтів відповідної патології з GOLD 2.				



Таблиця Д.5 – Зміни параметрів доплерівського спектру ниркового кровотоку у обстежених осіб в досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня АГ,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	АГ 2 ступеня	АГ 3 ступеня	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
Vps ЗС НА, см/с	77,8±0,86(76,08-79,52)	72,04±1,33(69,38-74,7)*	72,99±1,18(70,63-75,37)	-7,40%
Vd ЗС НА, см/с	25,4±0,81(23,78-27,02)	23,56±0,29(22,98-24,14)*	23,87±0,3(23,27-24,46)	-7,24%
TAMX ЗС НА, см/с	42,87±0,67(41,52-44,21)	39,72±0,63(38,47-40,97)*	40,24±0,57(39,1-41,39)	-7,35%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	3,07±0,09(2,89-3,26)	3,05±0,029(3-3,11)	3,06±0,03(3-3,11)	-0,65%
RI ЗС НА, умов.од.	0,67±0,01(0,65-0,69)	0,67±0,01(0,67-0,68)	0,67±0,01(0,67-0,68)	—
PI ЗС НА, умов.од.	1,22±0,03(1,16-1,29)	1,22±0,01(1,2-1,24)	1,22±0,01(1,2-1,24)	—
Перепад ЗС–СГ НА, %	23,37±4,92(13,53-33,2)	31,01±0,99(29,01-33)*	29,73±1,23(27,27-32,2)	32,69%
Vps СГ НА, см/с	59,6±3,76(52,07-67,13)	49,8±1,32(47,16-52,44)*	51,43±1,41(48,61-54,25)	-16,44%
Vd СГ НА, см/с	20,2±0,58(19,03-21,37)	18,4±0,33(17,75-19,05)*	18,7±0,31(18,08-19,32)	-8,91%
TAMX СГ НА, см/с	33,33±1,63(30,07-36,6)	28,87±0,64(27,58-30,15)	29,61±0,66(28,28-30,94)	-13,38%
Vps / Vd СГ НА	2,94±0,11(2,72-3,16)	2,70±0,04(2,63-2,77)*	2,74±0,04(2,66-2,82)	-8,16%
RI СГ НА, умов.од.	0,66±0,01(0,63-0,68)	0,63±0,01(0,62-0,64)	0,63±0,01(0,62-0,64)	-4,55%
PI СГ НА, умов.од.	1,17±0,04(1,09-1,26)	1,08±0,02(1,05-1,11)*	1,1±0,02(1,07-1,13)	-7,69%
Перепад СГ–МГ НА, %	35,46±3,11(29,25-41,67)	31,85±0,99(29,87-33,84)	32,45±0,98(30,49-34,42)	-10,18%
Vps МГ НА, см/с	37,99±0,77(36,45-39,55)	34,04±1,07(31,9-36,18)*	34,7±0,94(32,82-36,58)	-10,42%
Vd МГ НА, см/с	17,41±0,4(16,6-18,2)	14,79±0,49(13,82-15,78)*	15,23±0,45(14,34-16,13)	-14,94%
TAMX МГ НА, см/с	24,27±0,52(23,23-25,31)	21,21±0,68(19,85-22,58)*	21,72±0,61(20,5-22,94)	-12,61%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	2,18±0,01(2,16-2,21)	2,30±0,01(2,28-2,33)*	2,28±0,01(2,26-2,31)	5,50%
RI МГ НА, умов.од.	0,54±0,01(0,54-0,55)	0,57±0,01(0,56-0,57)*	0,56±0,01(0,56-0,57)	5,56%
PI МГ НА, умов.од.	0,85±0,01(0,84-0,86)	0,91±0,01(0,9-0,92)*	0,90±0,01(0,89-0,91)	7,06%



## Продовження таблиці Д.5

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	АГ 2 ступеня	АГ 3 ступеня	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Vps ЗС НА, см/с	64,15±1,25(61,65-66,65)	61,78±0,78(60,22-63,33)*	62,57±0,67(61,22-63,91)	-3,69%
Vd ЗС НА, см/с	22,3±0,33(21,65-22,95)	21,48±0,19(21,09-21,86)*	21,75±0,17(21,4-22,1)	-3,68%
TAMX ЗС НА, см/с	36,25±0,62(35,01-37,49)	34,91±0,38(34,15-35,67)*	35,36±0,33(34,69-36,02)	-3,70%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	2,87±0,02(2,82-2,92)	2,87±0,02(2,84-2,9)	2,87±0,01(2,85-2,9)	—
RI ЗС НА, умов.од.	0,65±0,01(0,65-0,66)	0,65±0,01(0,65-0,66)	0,65±0,01(0,65-0,65)	—
PI ЗС НА, умов.од.	1,15±0,01(1,13-1,17)	1,15±0,01(1,14-1,16)	1,15±0,01(1,14-1,16)	—
Перепад ЗС–СГ НА, %	32,79±1,12(30,55-35,03)	34,11±0,79(32,53-35,68)	33,67±0,64(32,38-34,95)	4,03%
Vps СГ НА, см/с	43,21±1,24(40,71-45,69)	40,63±0,55(39,53-41,72)*	41,48±0,57(40,34-42,62)	-5,95%
Vd СГ НА, см/с	17,1±0,43(16,24-17,96)	16,18±0,38(15,42-16,93)	16,48±0,29(15,9-17,07)	-5,38%
TAMX СГ НА, см/с	25,8±0,65(24,51-27,09)	24,33±0,36(23,6-25,05)*	24,82±0,33(24,15-25,48)	-5,70%
Vps / Vd СГ НА	2,53±0,05(2,43-2,63)	2,55±0,05(2,45-2,66)	2,55±0,04(2,47-2,62)	0,79%
RI СГ НА, умов.од.	0,6±0,01(0,58-0,62)	0,6±0,01(0,58-0,62)	0,6±0,01(0,59-0,62)	—
PI СГ НА, умов.од.	1,01±0,02(0,96-1,06)	1,01±0,02(0,96-1,06)	1,01±0,02(0,98-1,05)	—
Перепад СГ–МГ НА, %	28,99±1,08(26,83-31,15)	30,67±1,2(28,28-33,07)	30,11±0,88(28,36-31,86)	5,80%
Vps МГ НА, см/с	30,79±1,14(28,51-33,09)	28,15±0,61(26,94-29,36)	29,03±0,57(27,89-30,18)	-8,60%
Vd МГ НА, см/с	12,5±0,48(11,53-13,47)	10,78±0,25(10,27-11,28)*	11,35±0,25(10,84-11,86)	-13,76%
TAMX МГ НА, см/с	18,6±0,7(17,19-20,01)	16,57±0,37(15,83-17,3)*	17,24±0,36(16,53-17,96)	-10,91%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	2,47±0,01(2,44-2,49)	2,62±0,02(2,59-2,65)*	2,57±0,01(2,54-2,6)	6,07%
RI МГ НА, умов.од.	0,59±0,01(0,59-0,6)	0,62±0,01(0,61-0,62)*	0,61±0,01(0,61-0,61)	5,08%
PI МГ НА, умов.од.	0,99±0,01(0,97-1)	1,05±0,01(1,04-1,06)*	1,03±0,01(1,02-1,04)	6,06%

Примітка: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з підгрупою пацієнтів відповідної патології з АГ II ступеня.



Таблиця Д.6 – Динаміка параметрів доплерівського спектру ниркового кровотоку у обстежених осіб в досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ГХ,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
Vps ЗС НА, см/с	77,67±0,71(76,24-79,1)	71,83±1,37(69,09-74,58)*	72,99±1,18(70,63-75,37)	-7,52%
Vd ЗС НА, см/с	25,33±0,67(24-26,67)	23,5±0,29(22,91-24,09)*	23,87±0,3(23,27-24,46)	-7,22%
TAMX ЗС НА, см/с	42,78±0,56(41,67-43,89)	39,61±0,64(38,32-40,9)*	40,24±0,57(39,1-41,39)	-7,41%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	3,08±0,08(2,92-3,23)	3,05±0,03(2,99-3,11)	3,06±0,03(3-3,11)	-0,97%
RI ЗС НА, умов.од.	0,67±0,01(0,66-0,69)	0,67±0,01(0,67-0,68)	0,67±0,01(0,67-0,68)	–
PI ЗС НА, умов.од.	1,22±0,03(1,17-1,28)	1,22±0,01(1,2-1,24)	1,22±0,01(1,2-1,24)	–
Перепад ЗС–СГ НА, %	22,5±4,11(14,29-30,71)	31,54±0,88(29,79-33,3)	29,73±1,23(27,27-32,2)	40,18%
Vps СГ НА, см/с	60,17±3,12(53,92-66,42)	49,25±1,25(46,75-51,75)*	51,43±1,41(48,61-54,25)	-18,15%
Vd СГ НА, см/с	20,33±0,49(19,34-21,32)	18,29±0,32(17,65-18,93)*	18,7±0,31(18,08-19,32)	-10,03%
TAMX СГ НА, см/с	33,61±1,36(30,89-36,34)	28,61±0,61(27,38-29,84)*	29,61±0,66(28,28-30,94)	-14,88%
Vps / Vd СГ НА	2,95±0,09(2,77-3,13)	2,69±0,03(2,62-2,76)*	2,74±0,04(2,66-2,82)	-8,81%
RI СГ НА, умов.од.	0,66±0,01(0,64-0,68)	0,63±0,01(0,62-0,64)*	0,63±0,01(0,62-0,64)	-4,55%
PI СГ НА, умов.од.	1,18±0,03(1,11-1,25)	1,08±0,02(1,05-1,11)*	1,1±0,02(1,07-1,13)	-8,47%
Перепад СГ–МГ НА, %	35,9±2,57(30,75-41,05)	31,59±0,99(29,6-33,59)*	32,45±0,98(30,49-34,42)	-12,01%
Vps МГ НА, см/с	38,17±0,65(36,86-39,47)	33,83±1,09(31,64-36,03)*	34,7±0,94(32,82-36,58)	-11,37%
Vd МГ НА, см/с	17,33±0,33(16,67-18)	14,71±0,49(13,7-15,71)*	15,23±0,45(14,34-16,13)	-15,12%
TAMX МГ НА, см/с	24,28±0,43(23,43-25,13)	21,08±0,7(19,69-22,48)*	21,72±0,61(20,5-22,94)	-13,18%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	2,2±0,02(2,16-2,25)	2,3±0,01(2,28-2,33)	2,28±0,01(2,26-2,31)	4,55%
RI МГ НА, умов.од.	0,55±0,01(0,54-0,55)	0,57±0,01(0,56-0,57)	0,56±0,01(0,56-0,57)	3,64%
PI МГ НА, умов.од.	0,86±0,01(0,84-0,88)	0,91±0,01(0,9-0,92)*	0,90±0,01(0,89-0,91)	5,81%



## Продовження таблиці Д.6

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Vps ЗС НА, см/с	63,6±1,48(60,64-66,56)	62,22±0,75(60,71-63,73)	62,57±0,67(61,22-63,91)	-2,17%
Vd ЗС НА, см/с	22,33±0,4(21,54-23,13)	21,56±0,18(21,19-21,92)	21,75±0,17(21,4-22,1)	-3,45%
TAMX ЗС НА, см/с	36,09±0,75(34,59-37,58)	35,11±0,37(34,37-35,85)	35,36±0,33(34,69-36,02)	-2,72%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	2,84±0,03(2,79-2,9)	2,88±0,02(2,85-2,91)	2,87±0,01(2,85-2,9)	1,41%
RI ЗС НА, умов.од.	0,65±0,01(0,64-0,65)	0,65±0,01(0,65-0,66)	0,65±0,01(0,65-0,65)	—
PI ЗС НА, умов.од.	1,14±0,01(1,12-1,16)	1,16±0,01(1,15-1,17)	1,15±0,01(1,14-1,16)	1,75%
Перепад ЗС–СГ НА, %	31,58±1,31(28,95-34,21)	34,36±0,72(32,93-35,79)*	33,67±0,64(32,38-34,95)	8,80%
Vps СГ НА, см/с	43,67±1,59(40,48-46,85)	40,76±0,51(39,73-41,78)*	41,48±0,57(40,34-42,62)	-6,66%
Vd СГ НА, см/с	17,27±0,5(16,26-18,27)	16,22±0,35(15,53-16,92)	16,48±0,29(15,9-17,07)	-6,08%
TAMX СГ НА, см/с	26,07±0,8(24,47-27,67)	24,4±0,34(23,72-25,08)*	24,82±0,33(24,15-25,48)	-6,41%
Vps / Vd СГ НА	2,53±0,06(2,41-2,66)	2,55±0,05(2,45-2,64)	2,55±0,04(2,47-2,62)	0,79%
RI СГ НА, умов.од.	0,6±0,01(0,58-0,63)	0,6±0,01(0,58-0,62)	0,6±0,01(0,59-0,62)	—
PI СГ НА, умов.од.	1,01±0,03(0,95-1,07)	1,01±0,02(0,97-1,06)	1,01±0,02(0,98-1,05)	—
Перепад СГ–МГ НА, %	29,34±1,16(27,03-31,65)	30,37±1,11(28,16-32,58)	30,11±0,88(28,36-31,86)	3,51%
Vps МГ НА, см/с	31,01±1,43(28,14-33,86)	28,38±0,58(27,22-29,53)*	29,03±0,57(27,89-30,18)	-8,48%
Vd МГ НА, см/с	12,73±0,6(11,54-13,93)	10,89±0,24(10,4-11,37)*	11,35±0,25(10,84-11,86)	-14,45%
TAMX МГ НА, см/с	18,82±0,87(17,07-20,57)	16,72±0,35(16,01-17,42)*	17,24±0,36(16,53-17,96)	-11,16%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	2,44±0,01(2,43-2,44)	2,61±0,01(2,58-2,64)*	2,57±0,01(2,54-2,6)	6,97%
RI МГ НА, умов.од.	0,59±0,01(0,59-0,59)	0,62±0,01(0,61-0,62)*	0,61±0,01(0,61-0,61)	5,08%
PI МГ НА, умов.од.	0,97±0,01(0,97-0,97)	1,05±0,01(1,04-1,06)*	1,03±0,01(1,02-1,04)	8,25%

Примітка: \* – p<0,05 при порівнянні з підгрупою пацієнтів відповідної патології з тривалістю ГХ до 5 років.



0035209605468958

Таблиця Д.7 – Динаміка параметрів доплерівського спектру ниркового кровотоку у обстежених осіб в досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ХОЗЛ,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ХОЗЛ				
Vps ЗС НА, см/с	63,67±1,97(59,73-67,6)	63,87±2,20(59,46-68,27)	63,77±1,45(60,86-66,67)	0,31%
Vd ЗС НА, см/с	25,4±0,46(24,49-26,31)	25,53±1,09(23,36-27,71)	25,47±0,58(24,31-26,62)	0,51%
TAMX ЗС НА, см/с	38,16±0,8(36,55-39,76)	38,27±1,29(35,69-40,85)	38,21±0,75(36,72-39,7)	0,29%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	2,51±0,08(2,36-2,66)	2,53±0,08(2,36-2,7)	2,52±0,06(2,41-2,63)	0,80%
RI ЗС НА, умов.од.	0,6±0,01(0,57-0,62)	0,6±0,01(0,57-0,63)	0,6±0,01(0,58-0,62)	–
PI ЗС НА, умов.од.	0,89±0,04(0,81-0,96)	0,94±0,04(0,86-1,03)	0,91±0,03(0,86-0,97)	5,62%
Перепад ЗС–СГ НА, %	33,91±1,33(31,25-36,56)	27,61±2,8(22,02-33,2)*	30,76±1,63(27,5-34,02)	-18,58%
Vps СГ НА, см/с	42,07±1,58(38,91-45,22)	46,13±2,22(41,69-50,58)	44,1±1,39(41,32-46,88)	9,65%
Vd СГ НА, см/с	20,8±0,53(19,75-21,85)	20,67±0,95(18,77-22,57)	20,73±0,53(19,67-21,8)	-0,62%
TAMX СГ НА, см/с	28,02±0,72(26,58-29,46)	29,84±1,33(27,18-32,5)	28,93±0,76(27,41-30,46)	6,50%
Vps / Vd СГ НА	2,03±0,08(1,87-2,2)	2,32±0,18(1,96-2,68)*	2,18±0,1(1,98-2,38)	14,29%
RI СГ НА, умов.од.	0,50±0,02(0,46-0,53)	0,53±0,03(0,47-0,6)	0,52±0,02(0,48-0,56)	6,00%
PI СГ НА, умов.од.	0,68±0,05(0,59-0,77)	0,79±0,09(0,61-0,97)	0,74±0,05(0,64-0,84)	16,18%
Перепад СГ–МГ НА, %	32,38±1,01(30,36-34,4)	34,18±2,63(28,92-39,44)	33,28±1,39(30,49-36,07)	5,56%
Vps МГ НА, см/с	28,47±1,18(26,1-30,83)	30,27±1,77(26,72-33,81)	29,37±1,06(27,25-31,49)	6,32%
Vd МГ НА, см/с	18,07±0,54(16,99-19,14)	17,47±0,99(15,47-19,47)	17,77±0,56(16,65-18,89)	-3,32%
TAMX МГ НА, см/с	21,58±0,66(20,25-22,91)	21,87±1,24(19,39-24,34)	21,72±0,69(20,34-23,1)	1,34%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	1,58±0,05(1,47-1,69)	1,75±0,06(1,63-1,86)*	1,66±0,04(1,58-1,75)	10,76%
RI МГ НА, умов.од.	0,36±0,02(0,32-0,4)	0,42±0,02(0,38-0,45)*	0,39±0,01(0,36-0,42)	16,67%
PI МГ НА, умов.од.	0,40±0,04(0,33-0,47)	0,51±0,05(0,42-0,61)*	0,46±0,03(0,4-0,52)	27,50%



0035209605468958

## Продовження таблиці Д.7

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Vps ЗС НА, см/с	63,39±1,19(61,01-65,77)	62,05±0,81(60,44-63,67)	62,57±0,67(61,22-63,91)	-2,11%
Vd ЗС НА, см/с	22,09±0,31(21,47-22,7)	21,54±0,2(21,13-21,95)	21,75±0,17(21,4-22,1)	-2,49%
TAMX ЗС НА, см/с	35,86±0,59(34,67-37,04)	35,05±0,4(34,25-35,84)	35,36±0,33(34,69-36,02)	-2,26%
Vps / Vd ЗС НА, умов.од.	2,87±0,02(2,82-2,91)	2,88±0,02(2,85-2,91)	2,87±0,01(2,85-2,9)	0,35%
RI ЗС НА, умов.од.	0,65±0,01(0,65-0,66)	0,65±0,01(0,65-0,66)	0,65±0,01(0,65-0,65)	–
PI ЗС НА, умов.од.	1,15±0,01(1,13-1,17)	1,15±0,01(1,14-1,17)	1,15±0,01(1,14-1,16)	–
Перепад ЗС–СГ НА, %	32,91±0,96(30,98-34,84)	34,14±0,85(32,43-35,84)	33,67±0,64(32,38-34,95)	3,74%
Vps СГ НА, см/с	42,61±1,14(40,34-44,88)	40,78±0,58(39,63-41,94)	41,48±0,57(40,34-42,62)	-4,29%
Vd СГ НА, см/с	16,87±0,39(16,08-17,66)	16,24±0,41(15,43-17,06)	16,48±0,29(15,9-17,07)	-3,73%
TAMX СГ НА, см/с	25,45±0,59(24,27-26,63)	24,42±0,39(23,65-25,2)	24,82±0,33(24,15-25,48)	-4,05%
Vps / Vd СГ НА	2,53±0,05(2,44-2,62)	2,55±0,06(2,44-2,67)	2,55±0,04(2,47-2,62)	0,79%
RI СГ НА, умов.од.	0,60±0,01(0,58-0,62)	0,60±0,01(0,58-0,62)	0,60±0,01(0,59-0,62)	–
PI СГ НА, умов.од.	1,01±0,02(0,96-1,05)	1,01±0,03(0,96-1,06)	1,01±0,02(0,98-1,05)	–
Перепад СГ–МГ НА, %	29,7±0,93(27,83-31,57)	30,37±1,3(27,76-32,98)	30,11±0,88(28,36-31,86)	2,26%
Vps МГ НА, см/с	30,09±1,06(27,98-32,2)	28,38±0,65(27,08-29,68)	29,03±0,57(27,89-30,18)	-5,68%
Vd МГ НА, см/с	12,22±0,45(11,32-13,11)	10,81±0,27(10,26-11,36)	11,35±0,25(10,84-11,86)	-11,54%
TAMX МГ НА, см/с	18,17±0,65(16,87-19,47)	16,67±0,4(15,87-17,46)	17,24±0,36(16,53-17,96)	-8,26%
Vps / Vd МГ НА, умов.од.	2,47±0,01(2,45-2,49)	2,63±0,02(2,6-2,66)*	2,57±0,01(2,54-2,6)	6,48%
RI МГ НА, умов.од.	0,59±0,01(0,59-0,6)	0,62±0,01(0,62-0,62)*	0,61±0,01(0,61-0,61)	5,08%
PI МГ НА, умов.од.	0,98±0,01(0,98-0,99)	1,06±0,01(1,04-1,07)*	1,03±0,01(1,02-1,04)	8,16%

Примітка: \* – p<0,05 при порівнянні з підгрупою пацієнтів відповідної патології з тривалістю ХОЗЛ до 5 років.



## ДОДАТОК Е

## Таблиці до розділу 5

Таблиця Е.1 – Особливості показників, які характеризують депураційну функцію нирок, стан гломерулярного фільтру та тубулярного апарату нефронів в залежності від віку пацієнтів,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	< 50 років	> 50 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
Креатинін, мкмоль/л	86,52±3,83(78,86-94,18)	91,48±5,01(81,46-101,49)	89,82±3,56(82,71-96,94)	5,73%
Сечовина, ммоль/л	4,22±0,44(3,34-5,09)	5,34±0,41(4,52-6,17)	4,97±0,32(4,32-5,61)	26,54%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	99,37±3,72(91,94-106,8)	78,56±4,53(69,49-87,63)*	85,5±3,7(78,09-92,91)	-20,94%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	114,52±5,6(103,32-125,72)	82,14±6,58(68,97-95,3)*	92,93±5,5(81,94-103,92)	-28,27%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	49,42±25,43(-1,44-100,27)	203,53±27,81(147,92-259,15)*	152,16±24,22(103,72-200,6)	311,84%
Екскреція $\beta_2$ -мікроглобуліну з сечею, мкг/л	842,3±118,9(604,5-1080,1)	926,47±40,39(845,69-1007,24)	898,41±47,22(803,98-992,84)	9,99%
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	51,99±22,43(7,13-96,86)	269,97±54,9(160,18-379,76)*	197,31±41,62(114,07-280,55)	419,27%
ІКП, мг/л	0,59±0,29(0-1,18)	3,11±0,63(1,85-4,38)*	2,27±0,48(1,31-3,24)	427,12%
Пацієнти з ХОЗЛ				
Креатинін, мкмоль/л	87,09±3,48(80,12-94,06)	91,34±8,25(74,83-107,84)	88,65±3,68(81,29-96)	4,88%
Сечовина, ммоль/л	4,83±0,63(3,58-6,08)	5,04±0,47(4,11-5,98)	4,91±0,43(4,05-5,76)	4,35%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	96,25±3,49(89,28-103,22)	81,25±6,62(68-94,49)	90,75±3,48(83,79-97,71)	-15,58%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	111,38±6,43(98,51-124,25)	83,7±10,06(63,57-103,83)*	101,23±5,93(89,36-113,1)	-24,85%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	61,44±18,17(25,1-97,77)	121,65±29,1(63,45-179,86)*	83,52±16,31(50,9-116,13)	98,00%
Екскреція $\beta_2$ -мікроглобуліну з сечею, мкг/л	439,17±54,15(330,87-547,48)	571,74±88,95(393,85-749,63)	487,78±47,89(391,99-583,57)	30,19%
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	94,23±32,26(29,7-158,76)	168,76±44,7(79,36-258,15)*	121,56±26,58(68,4-174,71)	79,09%
ІКП, мг/л	1,11±0,41(0,28-1,94)	1,98±0,54(0,9-3,06)	1,43±0,33(0,77-2,09)	78,38%



0035209605468958

## Продовження таблиці Е.1

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	< 50 років	> 50 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Креатинін, мкмоль/л	88,33±3,78(80,77-95,88)	94,55±2,72(89,11-99,99)	93,31±2,31(88,68-97,93)	7,04%
Сечовина, ммоль/л	5,71±1,16(3,4-8,02)	6,15±0,48(5,2-7,1)	6,07±0,44(5,18-6,95)	7,71%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	95,58±4,3(86,97-104,19)	72,96±2,39(68,17-77,74)*	77,48±2,39(72,69-82,27)	-23,67%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	121,37±9,3(102,76-139,97)	76,45±4,76(66,92-85,98)*	85,58±4,83(75,93-95,24)	-37,01%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	119,96±37,94(44,08-195,83)	261,97±17,55(226,87-297,07)*	233,57±17,45(198,66-268,47)	118,38%
Екскреція β <sub>2</sub> -мікроглобуліну з сечею, мкг/л	905,8±55,31(805,18-1026,41)	1170,61±26,63(1117,34-1223,87)*	1081,9±25,58(1030,74-1133,06)	29,23%
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	161,27±55,37(50,53-272,02)	297,91±28,17(241,57-354,25)*	270,58±25,9(218,79-322,38)	84,73%
ІКП, мг/л	1,51±0,75(0,02-3,01)	3,88±0,34(3,2-4,56)*	3,11±0,32(2,47-3,74)	156,95%
Примітка: * – p<0,05 при порівнянні з підгрупою пацієнтів відповідної патології молодше 50 років.				



Таблиця Е.2 – Зміни параметрів, які характеризують депураційну функцію нирок, стан гломерулярного фільтру та тубулярного апарату нефронів у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від гендерних особливостей,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% різниця 2 vs 1
	Чоловіки	Жінки	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
Креатинін, мкмоль/л	89,54±9,61(70,31-108,76)	89,93±3,55(82,82-97,03)	89,82±3,56(82,71-96,94)	0,44%
Сечовина, ммоль/л	5,92±0,84(4,24-7,61)	4,56±0,30(3,95-5,17)*	4,97±0,32(4,32-5,61)	-22,97%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	69,09±7,81(53,47-84,71)	91,46±3,48(84,51-98,42)*	85,5±3,7(78,09-92,91)	32,38%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	65,84±9,23(47,38-84,29)	102,78±5,41(91,97-113,59)*	92,93±5,5(81,94-103,92)	56,11%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	209,06±45,91(117,24-300,88)	144,2±26,64(90,92-197,47)	152,16±24,22(103,72-200,6)	-31,02%
Екскреція $\beta_2$ -мікроглобуліну з сечею, мкг/л	987,61±61,99(863,62-1111,6)	865,97±59,53(746,91-985,04)	898,41±47,22(803,98-992,84)	-12,32%
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	291,51±96,32(98,87-484,15)	169,42±43,38(82,67-256,17)	197,31±41,62(114,07-280,55)	-41,88%
ІКП, мг/л	3,28±0,98(1,32-5,24)	1,91±0,55(0,81-3)	2,27±0,48(1,31-3,24)	-41,77%
Пацієнти з ХОЗЛ				
Креатинін, мкмоль/л	91,24±3,83(83,58-98,9)	71,8±8,72(54,35-89,25)*	88,65±3,68(81,29-96)	-21,31%
Сечовина, ммоль/л	5,03±0,49(4,05-6)	4,14±0,2(3,75-4,54)*	4,91±0,43(4,05-5,76)	-17,69%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	91,29±3,85(83,59-99)	87,23±8,35(70,52-103,93)	90,75±3,48(83,79-97,71)	-4,45%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	104,49±6,39(91,71-117,27)	80,08±13,06(53,96-106,19)	101,23±5,93(89,36-113,1)	-23,36%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	87,32±17,44(52,44-122,21)	58,77±50,59(-42,4-159,94)	83,52±16,31(50,9-116,13)	-32,70%
Екскреція $\beta_2$ -мікроглобуліну з сечею, мкг/л	511,44±48,66(414,12-608,77)	333,98±170,07(-6,17-674,12)	487,78±47,89(391,99-583,57)	-34,70%
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	111,97±29,58(52,81-171,13)	73,85±45,28(16,7-164,4)	121,56±26,58(68,4-174,71)	-34,04%
ІКП, мг/л	1,56±0,37(0,82-2,3)	0,58±0,51(-0,44-1,59)	1,43±0,33(0,77-2,09)	-62,82%



0035209605468958

## Продовження таблиці Е.2

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	Чоловіки	Жінки	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Креатинін, мкмоль/л	96,62±2,31(92-101,25)	84,18±5,4(73,39-94,97)	93,31±2,31(88,68-97,93)	-12,88%
Сечовина, ммоль/л	5,99±0,52(4,94-7,04)	6,27±0,84(4,6-7,95)	6,07±0,44(5,18-6,95)	4,67%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	80,77±2,52(75,73-85,82)	68,43±5,19(58,05-78,81)*	77,48±2,39(72,69-82,27)	-15,28%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	91,27±5,08(81,1-101,44)	70,31±10,79(48,72-91,9)*	85,58±4,83(75,93-95,24)	-22,96%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	301,57±35,95(229,67-373,47)	208,84±18,78(171,27-246,4)	233,57±17,45(198,66-268,47)	-30,75%
Екскреція β <sub>2</sub> -мікроглобуліну з сечею, мкг/л	1067,86±32,95(1001,97-1133,75)	1120,53±30,96(1058,61-1182,45)	1081,9±25,58(1030,74-1133,06)	4,93%
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	266,9±32,39(202,13-331,68)	280,69±40,18(200,34-361,05)	270,58±25,9(218,79-322,38)	5,17%
ІКП, мг/л	3,1±0,39(2,31-3,89)	3,11±0,49(2,14-4,09)	3,11±0,32(2,47-3,74)	0,32%
Примітка: * – p<0,05 при порівнянні з підгрупою чоловіків відповідної патології.				



Таблиця Е.3 – Зміни параметрів, які характеризують депураційну функцію нирок, стан гломерулярного фільтру та тубулярного апарату нефронів у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня бронхообструкції при ХОЗЛ, М±m (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% різниця 2 vs 1
	GOLD 2	GOLD 3	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ХОЗЛ				
Креатинін, мкмоль/л	79,74±3,42(72,9- 86,58)	102,01±5,91(90,18- 113,84)*	88,65±3,68(81,29- 96)	27,93%
Сечовина, ммоль/л	4,03±0,25(3,53-4,53)	6,22±0,89(4,44- 8,01)*	4,91±0,43(4,05- 5,76)	54,34%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	100,96±2,93(95,09- 106,83)	75,44±4,94(65,56- 85,32)*	90,75±3,48(83,79- 97,71)	-25,28%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	112,07±6,1(99,87- 124,28)	84,98±10,28(64,41- 105,54)*	101,23±5,93(89,36- 113,1)	-24,17%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	33±12,68(7,63-58,36)	159,29±22,57(114, 16-204,43)*	83,52±16,31(50,9- 116,13)	382,70%
Екскреція β <sub>2</sub> - мікроглобуліну з сечею, мкг/л	349,22±44,06(261,1- 437,34)	695,62±63,82(567, 98-823,26)*	487,78±47,89(391,9 9-583,57)	99,19%
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	56,14±26,72(2,7- 109,57)	219,69±39,26(141, 16-298,21)*	121,56±26,58(68,4- 174,71)	291,33%
ІКП, мг/л	0,61±0,32(-0,03-1,25)	2,66±0,5(1,65- 3,67)*	1,43±0,33(0,77- 2,09)	336,07%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Креатинін, мкмоль/л	89,24±2,91(83,43- 95,06)	97,1±3,46(90,18- 104,02)	93,31±2,31(88,68- 97,93)	8,81%
Сечовина, ммоль/л	5,06±0,31(4,45-5,68)	7,01±0,77(5,46- 8,55)*	6,07±0,44(5,18- 6,95)	38,34%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	84,66±3,14(78,39- 90,93)	70,77±3,18(64,41- 77,13)*	77,48±2,39(72,69- 82,27)	-16,41%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	98,37±6,53(85,32- 111,42)	73,23±6,42(60,38- 86,07)*	85,58±4,83(75,93- 95,24)	-25,56%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	193,05±27,29(138,47 -247,62)	271,47±20,26(230, 95-311,99)*	233,57±17,45(198,6 6-268,47)	40,62%
Екскреція β <sub>2</sub> - мікроглобуліну з сечею, мкг/л	1053,29±49(955,3- 1151,29)	1108,67±18,58(107 1,5-1145,83)	1081,9±25,58(1030, 74-1133,06)	5,26%



0035209605468958

## Продовження таблиці Е.3

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	GOLD 2	GOLD 3	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	202,96±30,49(141,98 -263,93)	333,84±38,28(257, 28-410,4)*	270,58±25,9(218,79 -322,38)	64,49%
ІКП, мг/л	2,42±0,40(1,62-3,22)	3,74±0,46(2,82- 4,66)*	3,11±0,32(2,47- 3,74)	54,55%

Примітка: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології з GOLD 2.



Таблиця Е.4 – Зміни параметрів, які характеризують депураційну функцію нирок, стан гломерулярного фільтру та тубулярного апарату нефронів у досліджуваних групах пацієнтів в залежності від ступеня АГ,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	АГ 2 ступеня	АГ 3 ступеня	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
Креатинін, мкмоль/л	92,48±4,79(82,9-102,05)	89,42±4,06(81,3-97,53)	89,82±3,56(82,71-96,94)	-3,31%
Сечовина, ммоль/л	4,9±0,79(3,32-6,49)	4,98±0,36(4,27-5,69)	4,97±0,32(4,32-5,61)	1,63%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	89,03±7,36(74,31-103,74)	84,95±4,16(76,64-93,27)	85,5±3,7(78,09-92,91)	-4,58%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	89,58±9,76(70,06-109,09)	93,45±6,21(81,02-105,87)	92,93±5,5(81,94-103,92)	4,32%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	22,54±4,29(13,97-31,11)	178,08±26,11(125,85-230,31)*	152,16±24,22(103,72-200,6)	690,06%
Екскреція β <sub>2</sub> -мікроглобуліну з сечею, мкг/л	766,43±145,74(474,96-1057,9)	924,81±48,48(827,85-1021,77)*	898,41±47,22(803,98-992,84)	20,66%
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	27,81±11,91(3,99-51,63)	231,21±47,12(136,98-325,44)*	197,31±41,62(114,07-280,55)	731,39%
ІКП, мг/л	0,28±0,13(0,01-0,54)	2,67±0,55(1,58-3,76)*	2,27±0,48(1,31-3,24)	853,57%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Креатинін, мкмоль/л	93,93±4,41(85,1-102,75)	92,99±2,72(87,56-98,43)	93,31±2,31(88,68-97,93)	-1,00%
Сечовина, ммоль/л	6,36±0,95(4,46-8,27)	5,92±0,47(4,98-6,85)	6,07±0,44(5,18-6,95)	-6,92%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	80,2±4,54(71,11-89,28)	76,13±2,8(70,53-81,72)	77,48±2,39(72,69-82,27)	-5,07%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	85,43±7,49(70,44-100,41)	85,66±6,23(73,2-98,12)	85,58±4,83(75,93-95,24)	0,27%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	153,13±29,47(94,18-212,07)	273,78±18,85(236,09-311,48)*	233,57±17,45(198,66-268,47)	78,79%
Екскреція β <sub>2</sub> -мікроглобуліну з сечею, мкг/л	965,96±50,39(865,19-1066,74)	1139,87±24,65(1090,56-1189,18)*	1081,9±25,58(1030,74-1133,06)	18,00%
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	191,55±42,49(106,57-276,53)	310,1±31,02(248,06-372,13)*	270,58±25,9(218,79-322,38)	61,89%
ІКП, мг/л	2,19±0,52(1,15-3,22)	3,56±0,38(2,8-4,32)*	3,11±0,32(2,47-3,74)	62,56%
Примітка: * – p<0,05 при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології з АГ II ступеню				



Таблиця Е.5 – Зміни параметрів, які характеризують депураційну функцію нирок, стан гломерулярного фільтру та тубулярного апарату нефронів у відповідних досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ГХ, М±m (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ГХ				
Креатинін, мкмоль/л	92,04±7,8(76,44-107,64)	89,38±4,03(81,31-97,45)	89,82±3,56(82,71-96,94)	-2,89%
Сечовина, ммоль/л	3,91±0,53(2,85-4,98)	5,18±0,36(4,46-5,9)*	4,97±0,32(4,32-5,61)	32,48%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	97,32±8,46(80,41-114,23)	80,73±4,09(72,55-88,91)*	85,5±3,7(78,09-92,91)	-17,05%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	115,42±11,94(91,55-139,29)	88,43±5,83(76,77-100,09)*	92,93±5,5(81,94-103,92)	-23,38%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	25,65±4,68(16,29-35,02)	183,79±26,57(130,65-236,93)**	152,16±24,22(103,72-200,6)	616,53%
Екскреція β <sub>2</sub> -мікроглобуліну з сечею, мкг/л	772,21±159,22(453,78-1090,65)	1004,96±46,11(912,73-1097,19)*	898,41±47,22(803,98-992,84)	30,14%
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	31,57±10,42(10,72-52,42)	238,75±48,49(141,77-335,73)**	197,31±41,62(114,07-280,55)	656,26%
ІКП, мг/л	0,31±0,11(0,09-0,54)	2,76±0,56(1,64-3,88)**	2,27±0,48(1,31-3,24)	790,32%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Креатинін, мкмоль/л	77,8±2,83(72,14-83,46)	95,03±2,44(90,14-99,91)*	93,31±2,31(88,68-97,93)	22,15%
Сечовина, ммоль/л	3,96±0,65(2,66-5,27)	6,30±0,48(5,35-7,25)*	6,07±0,44(5,18-6,95)	59,09%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	107,68±2,94(101,8-113,57)	74,13±2,21(69,71-78,54)*	77,48±2,39(72,69-82,27)	-31,16%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	129,7±14,9(99,91-159,49)	80,59±4,67(71,25-89,93)*	85,58±4,83(75,93-95,24)	-37,86%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	29,52±5,83(17,85-41,18)	256,24±16,72(222,8-289,67)**	233,57±17,45(198,66-268,47)	768,02%
Екскреція β <sub>2</sub> -мікроглобуліну з сечею, мкг/л	859,24±189,58(680,08-1238,4)	1195,53±19,94(1155,66-1235,41)*	1081,9±25,58(1030,74-1133,06)	39,14%
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	35,78±7,27(21,24-50,31)	296,67±26,47(243,73-349,61)**	270,58±25,9(218,79-322,38)	729,15%
ІКП, мг/л	0,32±0,07(0,18-0,46)	3,41±0,32(2,77-4,06)**	3,11±0,32(2,47-3,74)	965,63%
Примітка: * – p<0,05 при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології з тривалістю ГХ менше 5 років. ** – p<0,01 при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології з тривалістю ГХ менше 5 років.				



Таблиця Е.6 – Зміни параметрів, які характеризують депураційну функцію нирок, стан гломерулярного фільтру та тубулярного апарату нефронів у відповідних досліджуваних групах пацієнтів в залежності від тривалості ХОЗЛ,  $M \pm m$  (95% CI)

Показник, од. виміру	Когорти хворих			% - різниця 2 vs 1
	До 5 років	Більше 5 років	Взагалі по групі хворих	
	1	2		
Пацієнти з ХОЗЛ				
Креатинін, мкмоль/л	79,81±3,82(72,17-87,44)	97,49±5,5(86,48-108,49)*	88,65±3,68(81,29-96)	22,15%
Сечовина, ммоль/л	4,15±0,28(3,58-4,72)	5,67±0,77(4,13-7,2)*	4,91±0,43(4,05-5,76)	36,63%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	98,64±3,55(91,55-105,73)	82,86±5,36(72,14-93,58)*	90,75±3,48(83,79-97,71)	-16,00%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	110,85±8,46(93,93-127,76)	91,62±7,82(75,98-107,26)	101,23±5,93(89,36-113,1)	-17,35%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	53,5±20,04(13,42-93,59)	113,53±23,9(65,73-161,32)*	83,52±16,31(50,9-116,13)	112,21%
Екскреція β <sub>2</sub> -мікроглобуліну з сечею, мкг/л	425,1±59,54(306,02-544,18)	550,46±73,46(403,54-697,38)	487,78±47,89(391,99-583,57)	29,49%
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	70,9±28,25(14,39-127,4)	172,22±41,97(88,28-256,15)*	121,56±26,58(68,4-174,71)	142,91%
ІКП, мг/л	0,75±0,31(0,13-1,37)	2,11±0,54(1,03-3,19)*	1,43±0,33(0,77-2,09)	181,33%
Пацієнти з ГХ у коморбідності з ХОЗЛ				
Креатинін, мкмоль/л	92,93±2,81(87,3-98,55)	93,54±3,35(86,85-100,23)	93,31±2,31(88,68-97,93)	0,66%
Сечовина, ммоль/л	6,02±0,8(4,42-7,63)	6,09±0,52(5,05-7,13)	6,07±0,44(5,18-6,95)	1,16%
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	84,66±3,87(76,91-92,41)	73,02±2,84(67,34-78,71)*	77,48±2,39(72,69-82,27)	-13,75%
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв.	101,66±7,8(86,06-117,25)	75,32±5,58(64,15-86,48)*	85,58±4,83(75,93-95,24)	-25,91%
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	190,86±33,35(124,15-257,56)	260,11±18,33(223,45-296,77)*	233,57±17,45(198,66-268,47)	36,28%
Екскреція β <sub>2</sub> -мікроглобуліну з сечею, мкг/л	968,9±59,56(849,79-1088,01)	1189,99±19,67(1150,65-1229,32)*	1081,9±25,58(1030,74-1133,06)	22,82%
Співвідношення альбумін/креатинін, мг/г креатиніна	240,07±44,38(151,31-328,84)	289,55±31,75(226,05-353,05)	270,58±25,9(218,79-322,38)	20,61%
ІКП, мг/л	2,86±0,56(1,75-3,97)	3,26±0,38(2,5-4,02)	3,11±0,32(2,47-3,74)	13,99%
Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів відповідної патології з тривалістю ХОЗЛ менше 5 років.				

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;  
Цілісність даних: не порушена;



0035209605468958



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: Акімова Лілія Сергіївна 3540101746;  
Належність до Юридічної особи: ;  
Код юридичної особи в ЄДР: 3540101746;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF970400000081A125016D6BF403;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;  
Тип носія особистого ключа: Захищений;  
Тип підпису: Кваліфікований;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 21:09 07.04.2026;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)  
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 21:09 07.04.2026;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)