

УДК: 616.24-007.272+616.61-002.3]-036-092-08

Scientific reviews

НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА КОМОРБІДНОГО ХРОНІЧНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

О.С. Хухліна, К.В. Вілігорська, О.В. Андрусак, А.А. Антонів

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: оксалати, хронічне обструктивне запалення легень, хронічний піелонефрит, сечокам'яна хвороба, магній, кальцій.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 161-168

DOI:
10.24061/2413-0737.
XXI.3.83.2017.110

E-mail:
oksanakhukhlina@gmail.com

Мета роботи – проаналізувати дані літератури щодо питання сучасних підходів до лікування коморбідного хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та хронічного піелонефриту (ХП) із супутньою урологічною та нефрологічною патологією, зокрема, сечокам'яною хворобою (СКХ).

Матеріал і методи. При проведенні аналітичного дослідження вивчено сучасний стан патогенетичних ланок синдрому взаємообтяження ХОЗЛ та ХП за даними наукових публікацій українських та закордонних дослідників.

Результати. Визначені перспективи практичного застосування методів та схем лікування ХОЗЛ за коморбідності із ХП, які пропонуються авторами-розробниками клінічних рекомендацій Європейської асоціації урологів (EAU) та Глобальної ініціативи з питань ХОЗЛ (GOLD). Особливу увагу приділено розгляду аспекту корекції гомеостазу іонів магнію, калію та кальцію за такої коморбідності.

Висновки. Огляд літератури засвідчив, що дослідження патогенетичних ланок поєднання ХОЗЛ та ХП разом із порушеннями магнієво-кальцієвого обміну поглиблює розуміння сучасних терапевтичних підходів та дозволяє ефективніше використовувати їх у практичній медицині.

Ключевые слова: оксалаты, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, магний, кальций.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 161-168

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И КОМОРБИДНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.С. Хухлина, К.В. Вилицгорская, О.В. Андрусак, А.А. Антонив

Резюме. Цель работы. Обзор литературы посвящен современным подходам к лечению коморбидной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронического пиелонефрита (ХП) с сопутствующей урологической и нефрологической патологией, в частности, мочекаменной болезнью (МКБ).

Материал и методы. При проведении аналітического исследования были изучены патогенетические составляющие синдрома взаимного обтягивания по данным украинских и зарубежных исследователей.

Результаты. Определены перспективы практического использования методов и схем лечения ХОБЛ с коморбидным ХП на основе рекомендаций Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких (GOLD) и Руководства Европейской ассоциации урологов (EAU). Особое внимание было уделено аспекту коррекции гомеостаза ионов магния, калия и кальция при такой коморбидности.

Выводы. Обзор литературы подтвердил, что исследование патогенеза ХОБЛ и коморбидного ХП с нарушениями магниево-кальциевого обмена углубляет понимание современных терапевтических подходов, что позволяет эффективнее использовать их в практической медицине.

Наукові огляди

Key words: oxalates, chronic obstructive pulmonary disease, chronic pyelonephritis, urolithiasis, magnesium, calcium.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 161-168

NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMORBID CHRONIC PYELONEPHRITIS (REVIEW OF LITERATURE)

O.S. Khukhlina, K.V. Viligorska, O.A. Andrysiak, A.A. Antoniv

Objective. The review of the literature deals with modern approaches of treatment of comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic pyelonephritis (CP) with accompanying urological and nephrological pathology, urolithiasis (UL).

Material and methods. Conducting this study the state of pathogenic processes that contribute COPD and CP comorbidity according to the data of other researchers, both Ukrainian and international were analyzed.

Results. Future perspectives of diagnostic methods and treatment schemes of COPD with comorbid CP that are proposed by the authors of the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) and European Association of Urology Guidelines (EAU) were defined. The special focus was on the problem of magnesium, potassium, and calcium homeostasis in patients with comorbid COPD and CP.

Conclusions. Literature review proved that investigation of pathogenic links of COPD and CP alongside with metabolic disturbances of magnesium and calcium allows to use new therapeutic approaches more effectively.

Вступ. Останнім часом коморбідний перебіг ХОЗЛ стає все більш частою проблемою серед населення працездатного віку, особливо чоловічої статі, що підтверджують дані, зазначені в клінічних рекомендаціях GOLD, 2017 [1]. Серед найчастіших варіантів коморбідності ХОЗЛ автори виділяють серцево-судинні захворювання, остеопороз та метаболічний синдром із цукровим діабетом типу 2. Нещодавні дослідження авторів із медичного університету Тайваню, кафедри фармації та клінічної фармакології доводять, що наявність ХОЗЛ підвищує ризик розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) (міжгруповий логарифмічний ранговий критерій, $P < 0,0001$) [2, 3]. Дослідження вітчизняних авторів встановили, що за умов ХОЗЛ патологія нирок найчастіше представлена дисметаболічною нефропатією (ДН) зі стертою клінічною картиною, що ускладнює встановлення правильного діагнозу коморбідної патології нирок. Клінічною характеристикою ДН є кристалурія кальцієвих солей оксалатів із частотою 60 % та уратів – у 40 % випадків. За умов впливу певних зовнішніх факторів, таких, як сесаментарний стиль життя, вживання жирної їжі, продуктів тваринного походження, наростають порушення кальцієво-магнієвого балансу на тлі ДН [4]. Це створює умови для приєднання інфекцій, *E.coli* (88 %) і *Enterobacter* (34 %), із розвитком вторинного пієлонефриту. Вторинний ХП виникає при порушенні відтоку сечі не лише за умов наявності природжених та набутих анатомічних аномалій, а також при функціональних порушеннях,

сечокам'яній хворобі з генетичною схильністю до гіпероксалатурії, цукровому діабеті. Отже, не виникає сумнівів, що перебіг ХОЗЛ та ХП із супутньою СКХ внаслідок порушень іонного балансу Ca^{2+} та Mg^{2+} є досить частою патологією, яка характеризується системними розладами на глибокому молекулярному рівні та потребує вивчення нових підходів діагностики та ефективного лікування [5].

Мета дослідження: проаналізувати дані літератури щодо сучасного стану відомостей про етіологію, патогенез, зокрема, основні шляхи порушення гомеостазу кальцію та магнію, особливості перебігу ХОЗЛ на тлі коморбідних ХП із СКХ, на підставі результатів проведених рандомізованих клінічних досліджень, для подальшої оптимізації лікувального процесу.

Основна частина. Основою патогенезу ХОЗЛ є наявність хронічного запального процесу бронхолегеневої системи з переважним ураженням дистального відділу респіраторного тракту, який виникає у відповідь на вплив шкідливих чинників, таких, як паління тютюну, виробничий пил, що прогресує з віком [1]. Запальний компонент є поєднуючою ланкою патогенезу ХОЗЛ та ХП внаслідок наявності «повільного системного запалення», що отримало назву «inflammaging» [6, 7]. Інфекційні загострення ХОЗЛ та ХП розвиваються паралельно, що може бути підтверджено при визначенні маркерів запалення, таких, як С-реактивний білок (СРБ) та інтерлейкіни -1β та 6 (ІЛ- 1β , 6). Хронічний запальний

процес створює навантаження на імунну систему, призводячи до виснаження організму із негативним впливом на обмін щавелевої кислоти та електролітів (Ca^{2+} та Mg^{2+}). При поєднанні ХОЗЛ та ХП організм знаходиться в стані не лише хронічного запального процесу, але й метаболічного ацидозу [8]. Метаболічний ацидоз сприяє виведенню магнію з організму, що посилює ознаки бронхообструктивного синдрому (БОС) при ХОЗЛ, погіршуючи якість життя пацієнтів. Вторинний метаболічний ацидоз є несприятливим при ХП із СКХ, оскільки посилює явища нефрокальцинозу за типом первинного тубулярного ацидозу. Іони магнію адсорбуються в тонкій кишці, хоча при аліментарному надходженні з продуктів харчування організмом засвоюється лише 30-45 % магнію, оскільки термічна обробка вдвічі зменшує його вміст. Депонування і екскреція іонів магнію відбувається сечовидільною системою, проте близько 1 % іонів магнію знаходиться в позаклітинній рідині у нез'язаному стані, забезпечуючи міжклітинні реакції [9, 10]. Магній виступає кофактором у реакціях обміну аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ), входить до складу ферментів: креатинкінази та К-Na-АТФази, Са-АТФази. Іони магнію мають властивість вступати в оборотні зв'язки з органічними речовинами, що сприяє посиленню іонного транспорту крізь мембрани клітин, таким чином заміщуючи в клітинних реакціях кальцій. Функціонально це явище виражається в запобіганні спазму гладеньких м'язів та зменшенню рівня вільних іонів кальцію в плазмі крові. Клінічне значення такого патогенетичного процесу при поєднаному перебігу ХОЗЛ та ХП із СКХ внаслідок гіпероксалатурії полягає у зниженні тенденції до утворення кальцієво-оксалатних комплексів, що є однією із патогномонічних ознак гіпероксалатурії [11, 12].

Гіпероксалатурія є генетичним захворюванням, яке залежно від форми характеризується відкладанням кальцієво-оксалатних комплексів у паренхіматозних органах, окрім нирок, наприклад, у легенях. Найчастіше активізація патогенетичних ланок гіпероксалатурії припадає на холодну пору року із розвитком інфекційних загострень ХОЗЛ та ХП. Кристалізаційна здатність сечі в нормі забезпечується біокомплексами, похідними АТФ. Кількість біокомплексів зменшується під час хронічних захворювань, таких, як ХОЗЛ та ХП, через мікробний фагоцитоз біокомплексів, який порушує процеси кристалізації [13, 14]. За ХП ниркові клітини ушкоджуються запальним процесом та відбувається порушення обміну гліоксилової кислоти, яка може трансамінуватися до гліцину, відновлюватися до гліоксилату або окиснюватися до оксалату, здатного до комплексоутворення із кальцієм [15]. При порушенні трансамінування гліоксилату, оксалати комплексуються з кальцієм і починають депонуватися у

тканинах: стінці кровоносних судин, кістках, хрящах, лімфатичних вузлах, легенях, погіршуючи їх функціональну здатність. Механізм ниркової екскреції іонів магнію має особливості, їх абсорбція відбувається разом з іонами кальцію у висхідній частині петлі Генле (ТоВЧ) за допомогою електрохімічного градієнта водно-сольового транспорту та білків-клаудинів, які є основною частиною замикального міжклітинного щільного контакту клітин епітелію ТоВЧ [16]. Проте функціональна здатність білків-клаудинів залежить від зовнішніх та внутрішніх факторів, коли пацієнт страждає на СКХ із інфекцією сечовидільних шляхів, ХП, відбувається значна втрата іонів магнію та кальцію. Сповільнення процесу всмоктування магнію в нирках відбувається через гіперкальціємію, що стає причиною неадекватної роботи кальцієво-чутливого рецептора (КЧР), який знаходиться на базолатеральній мембрані ТоВЧ петлі Генле. Коли іони кальцію або магнію активують цей рецептор, відбувається викид гідроксісцитетраноїдної кислоти, що є похідною арахідонової кислоти (20-НЕТЕ) [6, 7, 13]. Ця сполука є гальмуючим агентом для повертливих калієвих каналів. У даному випадку активність калієвих каналів дуже важлива, оскільки електролітний натрій-калієвий транспорт створює електропозитивний фон, що є сприятливим середовищем для реабсорбції іонів магнію. Саме тому, починаючи із 2015 року, у клінічних рекомендаціях Європейської асоціації урологів зазначена доцільність використання препаратів магнію при лікуванні СКХ через активацію протикристалізаційної здатності сечі, розчинення кристалів оксалату, зменшення локального запалення.

При пероральному надходженні іонів магнію, у позаклітинному середовищі виникає стан метаболічного алкалозу, який стимулює роботу КЧР дистального звивистого каналця та сприяє засвоєнню магнію організмом. Для кращої клубочкової фільтрації іони магнію утворюють комплекси в плазмі крові, особливо з оксалатами та фосфатами [3, 11]. З боку респіраторної системи застосування препаратів магнію виражається в полегшенні явищ БОС, оскільки магній конкурує із кальцієм, здійснюючи вплив на кальцієві потенціалзалежні іонні канали та пригнічуючи процес бронхообструкції, спричинений гуморальними впливами з такою ж ефективністю, як і препарати-інгібітори кальцієвих каналів. Зростає загальна метаболічна активність респіраторної та сечовидільної систем організму, що запобігає розвитку оксалатної ДН [3, 4, 11, 12]. Цікавим є те, що в плані діагностики, визначення концентрації магнію в плазмі крові є відносним, адже це значення є сумарним і підтримується досить довго на сталому рівні, навіть при клінічно вираженому дефіциті. Тим не менш, при поєднаному перебігу ХОЗЛ та ХП із СКХ необхідно контролювати рівень магнію та остерігатися гіпермагні-

Наукові огляди

емії через ризик комплексоутворення магнію з фосфором та амонійними іонами, які вважаються конкрементами інфекційного походження.

Європейською асоціацією урологів хворим із підозрою на СКХ рекомендується виконувати розгорнутий біохімічний аналіз крові з іонограмою (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , P^{5+}), вмістом альбумінів, обов'язковим визначенням креатиніну, сечовини, сечової кислоти, С-реактивного білка (СРБ), а також дослідженням сечі з визначенням рН, питомої ваги та мікробного числа культур бактерій. Для виключення гіперпаратиреоїдизму необхідно визначати рівень паратгормону. Особливо важливим є іонограма при вперше виявленій СКХ. У такому випадку, за можливості, варто провести спектроскопію або спектروفотополариметрію осаду сечі для визначення точного складу конкрементів [2, 3]. Віддиференціювати характер конкрементів при СКХ на тлі ХП із ХОЗЛ можна і за рентгенологічними властивостями. Найбільш рентгенконтрастними є сполуки кальцію та щавелевої кислоти: дигідрат та моногідрат кальцію оксалату, кальцій-фосфат. Низьку рентгенконтрастність мають магній, амоній, фосфатні конкременти, а рентгенпрозорими є урати. Першочерговим методом діагностики СКХ залишається ультразвукове дослідження (УЗД), що дає змогу ідентифікувати конкременти в чашечках, мисках, сечоводах та сечівнику [3, 12].

Стосовно діагностики ХОЗЛ, згідно з рекомендаціями GOLD 2017, спірометрія з визначенням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) залишається методом вибору для встановлення наявності та стадії ХОЗЛ [3, 7]. Визначення групи "D" розподілено за двома параметрами: функціональною здатністю легень та/або історією загострень. Стадія ХОЗЛ за спірометричними даними та ступінь тяжкості за клінічними проявами є співвідносними із діагностикою ХОЗЛ, яка базується на скаргах пацієнта та за допомогою шкал: модифікованої шкали задишки «Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale» та тестом контролю над ХОЗЛ - САТ. ОФВ1 є зручним показником для визначення функції легень при проведенні досліджень на популяційному рівні, але ОФВ1 в індивідуальних випадках втрачає діагностичну точність і потребує доповнення у вигляді даних, наданих пацієнтом щодо симптоматики ХОЗЛ за шкалами mMRC та САТ, кількістю зареєстрованих звернень на рік з приводу загострення ХОЗЛ та з урахуванням факторів ризику: генетична схильність, паління, умови праці пацієнта та рівень забрудненості повітря, навколишнього середовища у місці проживання пацієнта. Оцінка стану пацієнта з ХОЗЛ за шкалами є особливо актуальною при коморбідному перебігу ХОЗЛ, оскільки функція легень, визначена при спірометрії, може відрізнитися від наявної клінічної картини та скарг пацієнта. Пояснюється це тим, що при тяжкому перебігу ХОЗЛ,

наприклад, III-IV стадія, група «С» та «Д», пацієнта турбує прогресуюча задишка експіраторного та змішаного характеру, обмеження дихального повітряного потоку внаслідок ремоделювання та звуження бронхів, дисфункції війчастого епітелію та гіперсекреції слизу [8].

При коморбідному перебігу ХОЗЛ, зміни бронхів можуть мати інакший патофізіологічний характер ніж при ізольованому перебігу ХОЗЛ, але клінічно проявлятися подібно. Пацієнти з коморбідним перебігом ХОЗЛ та вираженою клінічною симптоматикою згідно зі шкалами, які мають більше трьох загострень на рік, можуть бути віднесені до групи «Д», навіть якщо при проведенні спірометрії рівень ОФВ1 становив 50-79%. Діагностика коморбідного ХОЗЛ є надзвичайно важливою з точки зору правильної та адекватної терапії. У рекомендаціях GOLD, 2017 пропонується проводити лікування ХОЗЛ таким чином: при легкому ступені тяжкості – тільки бронходилататорами короткої дії, при помірному – бронходилататорами короткої дії, антибіотиками та/або пероральними кортикостероїдами, при тяжкому ступені ХОЗЛ лікування проводиться тільки в стаціонарі з контролем ступеня легеневої недостатності. Наявність легеневої недостатності при ХОЗЛ характеризується пастозністю та акроціанозом, але потрібно враховувати, що при супутній серцевій або нирковій коморбідній патології набряки можуть бути змішаного генезу [3, 8, 14]. При коморбідності ХОЗЛ та ХП із гіпероксалуриєю спостерігається гормональний та іонний дисбаланс, що спричиняє клінічну картину вираженого набрякового синдрому та легеневої недостатності II-III ступеня. Частіше за все, порушення з боку нирок, гіпероксалурія та ХП проявляються у вигляді набрякового синдрому або гіпонатріємії та часто спостерігаються в пацієнтів із ХОЗЛ [3]. Раніше причиною набрякового синдрому при ХОЗЛ вважали «*cor pulmonale*» з подальшим розвитком серцевої недостатності. За патогенезом таке явище представляє собою індуковану гіпоксією легеневою гіпертензією, що супроводжується структурними змінами легеневої артерії, підвищенням системного венозного тиску та зменшенням серцевого викиду. Проте дослідження рівня смертності упродовж 4-річного періоду серед пацієнтів із тяжким ступенем ХОЗЛ та набряковим синдромом встановило, що смертність пацієнтів, в яких діагностовано «*cor pulmonale*» становила 53% із 73% досліджуваних [2, 3, 5]. Це свідчить про те, що у 20% пацієнтів набряковий синдром не пов'язаний із патологією серцево-судинної системи, навпаки, серцевий викид відповідав метаболічним потребам пацієнта. Вважалось, що для пацієнтів із ХОЗЛ із гіпоксемією та нормакапнією набряковий синдром є нехарактерним, на відміну від транзиторних порушень у насиченні крові киснем під час та після сну або фізичних навантажень.

При легкому перебігу ХОЗЛ (I-II стадії) за коморбідності із ХП, відбувається прискорення іонного обміну в ниркових каналцях: H^+/Na^+ із тенденцією до затримки іонів Na^+ в організмі. Патологічні стани, гіперкапнія або гіпоксемія виступають пусковим механізмом для гемодинамічних розладів у нирковій тканині: зниження рівня ефективного ниркового плазматому (ЕНП), збільшення фільтраційної фракції (ФФ) із подальшим наростанням перитубулярного онкотичного тиску [3, 4].

Під час експериментальних досліджень доведено, що на пізніх стадіях ХОЗЛ (III-IV стадії), коморбідного із ХП, гіперкапнія та гіпоксемія запускають гормональний дисбаланс ренін-ангіотензин-альдостеронового співвідношення та рівня вазопресину, доповнюючи гіпонатріємію, що клінічно проявляється набряковим синдромом [3, 14]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у таких пацієнтів буде збережена під час II-III стадії ХОЗЛ, її зниження відзначатиметься лише за IV стадії. Через місцеве збудження адренергічних рецепторів, яке є вторинним після гіперкапнії, відбувається зниження ЕНП при нормальному рівні ШКФ, що, у свою чергу, призводить до підвищення ФФ, і як наслідок, до активної ретенції іонів Na^+ та підвищення опору аферентних артеріол. На початкових стадіях ХОЗЛ (I-II; групи А, В), ниркова перфузія залишається на рівні норми, але з початком прогресування коморбідної патології ХОЗЛ, розвивається затримка CO_2 , що призводить до зниження рівня ниркового кровотоку на 63 % [3, 9, 14]. У деяких дослідженнях зазначено, що парціальний тиск CO_2 знаходиться в зворотній кореляційній залежності із ЕНП та здатністю нирок виводити натрій та рідину. При гіперкапнії відбувається вивільнення норадреналіну, що підвищує тонус симпатичних рецепторів приносящих артеріол. Зі зростанням тону артеріол підвищується тубулярна реабсорбція Na^+ разом із перерозподілом ниркового кровотоку та плазматому. Клінічно такий стан проявляється у вигляді високого рівня натрію в сироватці крові, але без вираженого набрякового синдрому [2, 3].

Доведено, що призначення оксигенотерапії та малих доз допаміну не впливає на покращення ниркового кровообігу, але провокує виведення значної кількості натрію із сечею. Після призначення бронходилататорів зменшується парціальний тиск CO_2 , покращується функція легень та паралельно знижується рівень альдостерону та активність реніну в плазмі крові. На пізніх стадіях ХОЗЛ за умов коморбідності із ХП, ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) відповідає за виділення іонів Na^+ та води, створюючи клінічну картину «вторинного гіперальдостеронізму». У таких пацієнтів формується набряковий синдром зі зниженням ЕНП та помірним зниженням ШКФ, високими рівнями реніну-

ангіотензину II (РА) та альдостерону [2, 3, 5, 6]. В експериментальних дослідженнях доведено, що гіпоксія провокує підвищення рівня реніну та ангіотензину.

Проте при коморбідності ХОЗЛ, підвищення рівня реніну та ангіотензину відбувається тільки тоді, коли ЕНП починає знижуватись. Результати досліджень ефективності корекції гіпоксії та одночасного застосування препаратів, інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ), у пацієнтів із коморбідним ХОЗЛ та ХП є суперечливими [3, 11, 12]. В одній із досліджуваних груп каптоприл збільшував виведення Na^+ без впливу на рівень ЕНП та РА, а при застосуванні периндоприлу спостерігалось зниження рівнів ЕНП та РА без впливу на виведення Na^+ . Гіпонатріємія є характерною для 53 % хворих на ХОЗЛ із набряковим синдромом разом із підвищеним рівнем вазопресину, у той час як осмолярність плазми крові залишається низькою. Патолофізіологічний механізм цього явища залишається недостатньо вивченим та потребує подальших досліджень [4].

Набряковий синдром при коморбідному ХОЗЛ та ХП має особливу природу, тому потребує препаратів, які можуть зменшувати гіпоксемію, зменшувати кількість бронхіального секрету, створюючи умови для максимальної бронходилатації [3, 4, 14]. Для зниження рівня натрію в плазмі крові пацієнтам із ХОЗЛ та ХП рекомендується регулювання питного режиму. Застосування препаратів іАПФ є недоцільним для пацієнтів із даною коморбідною патологією (побічна дія – сухий кашель, гіперкаліємія). Застосування діуретиків можливе тільки за контролю сатурації крові (допустимий рівень 75-85 %), адже діуретики сприяють розвитку гіпохлоремічного метаболічного алкалозу, що може призвести до гіповентиляції та активації РА, проте запобігти формуванню конкрементів кальцію оксалату [3, 14, 16].

При ускладненому вторинному піелонефриті з гіпероксалуричною СКХ та ХОЗЛ, до лікування рекомендують додати препарати, що містять вітамін B_6 – піридоксин. Фосфорильована форма вітаміну B_6 (піридоксальфосфат) входить до складу ферментів, які декарбоксилують амінокислоти. Піридоксальфосфат бере участь у обміні триптофану, метіоніну, цистеїну, глутамінової та інших амінокислот, підвищує діурез, сповільнює процеси утворення кальцієвих кристалів у сечі [4, 8, 10, 13]. Позитивною властивістю піридоксальфосфату є його висока зв'язуваність ($\approx 90\%$) з білками плазми крові, завдяки чому він має високу тканинну проникність. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів щодо запобігання формуванню конкрементів та метаболічних порушень, які лежать в їх основі, застосування піридоксальфосфату в комплексі з магнієм, збільшенням вживання кількості рідини до 3,5-4 л/добу справляє позитивний терапевтичний ефект у пацієнтів із гіпероксалуриєю I типу у вигляді зни-

Фармакологічні агенти, які запобігають прогресуванню та рецидивам утворення конкрементів

Фармакологічний агент	Причина застосування	Доза	Специфіка дії та побічні дії	Тип конкремента
Лужні цитрати	Гальмування утворення кальцію оксалату, гіпоци-тратурія	5-12 г/добу (14-36 ммоль/добу)	Доза може корегуватись залежно від рівня рН сечі	Оксалат кальцію, урати, сірчисті сполуки цистину
Кальцій	Ентеропатична гіпероксалу-рія	500м г/добу	Вживати до їди	Оксалат кальцію
L-метіонін	Закиснення середовища сечі	600-1500 мг/добу	Не зафіксовано	Конкременти інфекційного генезу (при ХП), фосфат кальцію
Магній	Ізольована гіпермагнезі-урія, ентеропатична гіпе-роксалурия	200-400 мг/добу	За наявності ознак ниркової недостатності необхідна корекція дози	Оксалат кальцію
Піридоксин	Гіпероксалурия I типу	Початкова доза 5 мг/кг/добу; Максимально допустима доза на добу – 20 мг/кг	Полінейропатія	Оксалат кальцію
Тіазид (гідрохлортіазид)	Гіперкальційурія	25-50 мг/добу	Гіпотонія, підвищений ризик діабету	Оксалат кальцію, фосфат кальцію

Примітка. *модифікована версія таблиці; оригінал [3]

ження екскреції оксалату із сечею [4, 13, 16] (табл.).

При коморбідному ХОЗЛ та ХП із гіпероксалуричною СКХ, запобігання рецидиву конкрементоутворення має особливе значення, оскільки кристали оксалату кальцію мають здатність відкладатись у нирковій паренхімі та стінці бронхів. Полегшення симптомів ХОЗЛ за такої коморбідності можна досягти лише з паралельним дотриманням рекомендацій щодо усунення ознак гіпероксалурії, що включає в себе корекцію способу життя та курс препаратів на основі магнію та піридоксину, оскільки вони мають мінімальну кількість побічних дій, є безпечними та простими у вживанні та інтеграції в лікувальний режим та життя пацієнта. Рекомендується дотримуватися циркадіанного питного режиму, дієти, багатой на фрукти та овочі, горіхи та цільнозернові культури з метою забезпечення організму мікроелементами, зокрема, антагоністом кальцію – магнієм. Необхідно обмежити вживання солі до 4-5 г/добу та тваринного білка до 0,8-1,0 г/кг/добу [14, 15].

Факторами ризику при розвитку респіраторного оксалозу та погіршенні симптоматики гіпероксалуричної СКХ є наявність ХП, тому своєчасне лікування інфекцій сечовидільної системи позитивно впливає на усунення симптомів основного та коморбідного захворювань [2, 4, 8].

Для нівелювання факторів ризику розвитку інших патологій, за наявності ожиріння в пацієнтів із коморбідними ХОЗЛ, ХП та СКХ рекомендується адекватний до стану та віку пацієнта руховий режим, консультація дієтолога з метою досягнення цільового індексу маси тіла (ІМТ) 18-25 кг/м² [4, 9, 11].

Висновки

1. Згідно зі сучасними рекомендаціями з діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень, за коморбідності з хронічним пієлонефритом та сечокам'яною хворобою, актуальність вивчення ролі гомеостазу магнію та кальцію зростає та потребує подальших досліджень, зокрема, ефективності дії препаратів магнію та піридоксину.

2. Аналіз даних літератури підтверджує, що, незважаючи на відомі факти патогенезу коморбідних хронічного обструктивного запалення легень, хронічного пієлонефриту та сечокам'яної хвороби, дискусійними залишаються питання тактики корекції бронхообструктивного синдрому за такої патології та гіпероксалуриі.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення нових патофізіологічних ланок при складній коморбідності ХОЗЛ, ХП та СКХ відкриє нові можливості діагностики та профілактики ускладнень. Необхідне проведення подальших досліджень щодо практичного застосування ком-

плексних препаратів магнію та піридоксину з корекцією стилю життя пацієнта з ХОЗЛ, ХП та СКХ з метою розробки найоптимальнішого способу запобігання рецидивам основного та коморбідного захворювань.

Список літератури

1. Khukhlina OS, Viligorska KV, Motrich AV. Risk factors for pulmonary oxalosis and oxalate nephropathy. Abstract book of the 25th European students' conference «Rethinking Medical Research» (17-20th of September, 2014, Berlin, Germany). Berlin. 2014; 502 s.
2. Palange P. Renal and hormonal abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax*. 1998; 53: 989-91.
3. Lin L, Peng K, Du R, et al. Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study. *Obesity*. 2017; doi:10.1002/oby.21768.
4. Жигунова АК. Комплексная терапия при дисметаболической нефропатии различного генеза. Роль фитотерапии. *Ліки України*. 2014; (183-184):12-22.
5. Skolarikos A, et al. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: EAU Guidelines. *European Urology*. 2015; 67(4): 750 – 63.
6. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential contribution to Age-associated Diseases. *Advances in Geroscience: Impact on Healthspan and Chronic Disease Perspective*. 2014; 69: 4-6.
7. Siener R, Ebert D, Nicolay C, et al. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int*. 2003; 63 (3): 1037-43.
8. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>.
9. Хухліна ОС, Вілігорська КВ. Стан системи кровотворення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та сечокам'яну хворобу. Матеріали науково-практичної конференції «Коморбідність у клініці внутрішньої медицини: фактори ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, особливості фармакотерапії», (Чернівці, 10-11 жовтня 2013 р.). Чернівці. БДМУ. 2013: 14-15.
10. Monico CG, Rossetti S, Olson JB, et al. Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney International*. 2005; 67(5): 1704-09, ISSN 0085-2538, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00267.x>.
11. Konrad M, Schaller A, Seelow D., et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am. J. Hum. Genet*. 2006; 79: 949-57.
12. Khukhlina OS, Viligorska KV, Antoniv AA. Metabolic oxalic acid disorders a provocative marker in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Book of abstracts ISCOMS 2014: Pulmonary medicine and medical physiology*; 2014. 4-6th of June; Groningen, The Netherlands. 2014; 546s.
13. Van Itallie CM, Anderson JM. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu. Rev. Physiol*. 2006; 68: 403-29.
14. Akin Y, Murat U, Selçuk Y, et al. Current Medical Treatment in Pediatric Urolithiasis. *Turkish journal of urology*. 2013; 39(4): 253-63.
15. Hahn D, Hodson EM., Craig JC. Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 11: Art.No.: CD008327. DOI: 10.1002/14651858.CD008327.pub2.
16. Escibano J, Balaguer A, et al. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 2: Art. No.: CD006022. DOI: 10.1002/14651858.CD006022.pub4.

References

1. Khukhlina OS, Viligorska KV, Motrich AV. Risk factors for pulmonary oxalosis and oxalate nephropathy. Abstract book of the 25th European students' conference «Rethinking Medical Research»; 2014. 17-20th of September. Berlin, Germany. 2014:502s.
2. Palange P. Renal and hormonal abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax*. 1998; 53: 989-91.
3. Lin L, Peng K, Du R, et al. Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study. *Obesity*. 2017; doi:10.1002/oby.21768.
4. Zhyhunova AK. Kompleksnaia terapiya pry dysmetabolicheskoi nefropatii razlychnoho heneza. Rol' fytotherapy. [Complex treatment of dysmetabolic nephropathy] *Liky Ukrainy*. 2014; 7-8 (183-184):12-22. (in Russian).
5. Skolarikos A, et al. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: EAU Guidelines. *European Urology*. 2015;67(4): 750 – 63.
6. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential contribution to Age-associated Diseases. *Advances in Geroscience: Impact on Healthspan and Chronic Disease Perspective*. 2014; 69:4-6.
7. Siener R, Ebert D, Nicolay C, et al. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int*. 2003; 63 (3):1037-43.
8. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2017. [Internet]; [cited 17 of June 2017]. Available from: <http://goldcopd.org>.
9. Khukhlina OS, Vilihors'ka V. Stan systemy krovotvorennia u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen' ta sechokam'ianu khvorobu.[The state of the erythropoietic system in patients with chronic obstructive pulmonary disease and urolithiasis.] *Materialy naukovopraktychnoi konferentsii «Komorbidnist' u klinitsi vnutrishnoi medytsyny: faktory ryzyku, mekhanizmy rozvytku ta vzaiemoobtyazhennia, osoblyvosti farmakoterapii»*; 2013. 1 Zhovt 10-11; Chernivtsi. Chernivtsi BDMU. 2013: 14-15. (in Ukrainian).
10. Monico CG, Rossetti S, Olson JB, et al. Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney International*. 2005; 67(5):1704-09, ISSN 0085-2538, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00267.x>.
11. Konrad M, Schaller A, Seelow D, et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am. J. Hum. Genet*. 2006; 79: 949-57.
12. Khukhlina OS, Viligorska KV, Antoniv AA. Metabolic oxalic acid disorders a provocative marker in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Book of abstracts ISCOMS 2014: Pulmonary medicine and medical physiology*; 2014. 4-6th of June; Groningen, The Netherlands. 2014; 546s.
13. Van Itallie CM, Anderson JM. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu. Rev. Physiol*. 2006; 68: 403-29.
14. Akin Y, Murat U, Selçuk Y et al. Current Medical Treatment in Pediatric Urolithiasis. *Turkish journal of urology*. 2013;39(4): 253-63.
15. Hahn D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;11: Art. No.: CD008327. doi: 10.1002/14651858.CD008327.pub2.
16. Escibano J, Balaguer A, et al. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 2: Art. No.: CD006022. doi: 10.1002/14651858.CD006022.pub4.

Наукові огляди

Відомості про авторів:

Хухліна О. С., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Вілігорська К.В., магістр медицини, аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Андрусак О.В., кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Антонів А.А., кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Хухлина О. С., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Вилигорская К.В., магистр медицины, аспирант кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина.

Андрусак О.В., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина.

Антонив А.А., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Khukhlina O.S. Dr.med, professor, head of the department of Internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases at Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Viligorska K.V. Internal medicine master, PhD student of the department of Internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases. Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Andrusiak O.V. PhD, associate professor of the department of Internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases. Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Antoniv A.A. PhD, assistant professor of the department of Internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases. Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 23.06.2017

Рецензент – проф. Федів О.І.

© О.С. Хухліна, К.В. Вілігорська, О.В. Андрусак, А.А. Антонів, 2017