

ЗМІНИ СТАНУ СИСТЕМИ ЕРИТРОПОЕЗУ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ ІЗ СУПУТНЬОЮ СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ

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

Буковинський державний медичний університет

За коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного піелонефриту із сечокам'яною хворобою оксалатного генезу у 78,3% пацієнтів встановлено зміни еритропоезу, які у 52,2% відповідають залізодефіцитній анемії середнього ступеня тяжкості, а у 26,1% пацієнтів – анемії хронічного захворювання, або їх поєднанню, і супроводжуються вірогідним зниженням вмісту в крові еритропоетину у межах 2,9-3,5 рази ($p < 0,05$).

Ключові слова: оксалати, ХОЗЛ, хронічний піелонефрит, СКХ, анемія, еритропоез.

Постановка проблеми. В останні роки все ширше обговорюються позалегенові прояви хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), які обтяжують перебіг захворювання, особливо за наявності коморбідної патології [2; 3; 4; 5]. Вони є важливою частиною патогенезу «вадного кола взаємообтяження» коморбідних ХОЗЛ станів і нівелюють очікувані позитивні ефекти терапії [1; 2; 7].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Згідно з даними відділення експериментальних досліджень клініки університету Болоньї (Італія), «системний хронічний запальний процес» («inflammaging») може бути фактором ризику розвитку супутньої ниркової патології запального генезу у пацієнтів із ХОЗЛ та клінічною маніфестацією недостатності гену пероксисомального ферменту печінки аланінамінотрансферази, зокрема, гліоксилат амінотрансферази (АГТ/АГХТ), у вигляді формування хронічного піелонефриту (ХП) із кристалурією або навіть супутньою сечокам'яною хворобою (СКХ) оксалатної природи [6; 7]. Перебіг хронічного піелонефриту за наявності кристалурії або супутньої СКХ, часто супроводжується анемічним синдромом [5].

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. За умов поєднання хронічного піелонефриту із кристалурією та СКХ і ХОЗЛ, роль патогенетичних механізмів впливу дисбалансу процесів еритропоезу в розвитку анемічного синдрому досі невідома, але існує припущення, що компенсаторна продукція еритропоетину внаслідок гіпоксії при ХОЗЛ, пригнічуючи апоптоз червоних стовбурових клітин кісткового мозку, гальмує секрецію гепсидину. Гепсидин представляє собою дисульфідний пептид, що утворюється в печінці, макрофагах та адипоцитах і є ключовим регулятором метаболізму заліза. Як наслідок таких змін, навіть достатнє утворення еритропоетину не позбавляє хворих із ХОЗЛ та хронічним піелонефритом із СКХ від наявності анемічного синдрому [7]. Отже, проблема дослідження механізмів розвитку та різновидів анемічного синдрому при ХОЗЛ та хронічному піелонефриті із СКХ або кристалурією оксалатного генезу, його впливу на якість життя пацієнтів на сьогодні є не вивченою і визначає доцільність проведення даного дослідження.

Мета статті. Встановити патогенез розладів еритропоезу та клінічні особливості перебігу

анемічного синдрому у пацієнтів за коморбідності ХОЗЛ та хронічного піелонефриту із СКХ оксалатної природи.

Виклад основного матеріалу. Обстежено 60 хворих, які були поділені на три групи. До першої (I) групи ввійшло 18 хворих на хронічний піелонефриту у фазі загострення із супутньою СКХ оксалатного генезу. До другої (II) групи ввійшло 19 хворих на ХОЗЛ (2В, 3С GOLD). До третьої (III) групи увійшло 23 хворих на ХОЗЛ (2В, 3С GOLD) із коморбідним хронічним піелонефритом у фазі загострення із супутньою СКХ оксалатного генезу. Розподіл за статтю обстежених хворих: чоловічої статі – 38 (63,2%), жіночої статі – 22 (36,7%). Середній вік обстежених осіб становив $(55,9 \pm 3,3)$ років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб: чоловічої статі – 13 (65,0%), жіночої статі – 7 (35,0%), в яких на момент обстеження не було гострих чи хронічних захворювань і за даними анамнезу не спостерігалось жодних алергічних проявів. Вік осіб, які склали контрольну групу становив $(53,5 \pm 3,2)$ років. Відсутність значимих відмінностей за віковими та статевими ознаками між контрольною та досліджуваними групами дозволяє оцінити репрезентативність їх складу та підкреслити можливість зіставлення показників визначених груп.

Ступінь бронхіальної обструкції та ступінь ризику несприятливого перебігу ХОЗЛ встановлювали згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013. Діагностика СКХ оксалатного генезу проводилась згідно з Наказом № 604 МОЗ України від 06.12.2004.

Критеріями включення пацієнтів до I-ої групи були наявність симптомокомплексу згідно з «Протоколом ведення хворих. Сечокам'яна хвороба. Каміні нирки (№ 20.0)»: тіні конкрементів під час проведення УЗД нирок, порушення уродинаміки (розширення порожнинної системи нирки чи певної групи чашок) та виявлення солей оксалатів кальцію в добовому аналізі сечі. Критеріями включення пацієнтів до II-ої групи були наступні клінічні симптоми, враховані згідно з галузевим стандартом діагностики ХОЗЛ (2В, 3С GOLD): експіраторна задишка при фізичному навантаженні, хронічний кашель, хронічне виділення харкотиння; рекурентний перебіг, частота загострень. Діагностування ступеня ХОЗЛ за GOLD 2013 проводилось згідно з дани-

ми комп'ютерної спірографії, які оцінювались за класифікацією тяжкості обмеження повітроносних шляхів на основі постбронходилятаційного ОФВ1. Тяжкість задишки визначалась за модифікованою шкалою задишки «Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale». Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводилося на спірографі «MicroLab-3300» («Sensor – Medics», Нідерланди) у спокої з подальшим комп'ютерним аналізом отриманих результатів. Для вивчення зворотності бронхіальної прохідності використовували інгальційні проби з β -адреноміметиком (сальбутамол). Критерієм відбору хворих до III-ої групи була наявність ХОЗЛ (2В, 3С GOLD) із коморбідним хронічним піелонефритом та СКХ оксалатного генезу.

Критеріями виключення з дослідження була наявність супровідної патології: цукрового діабету, ІХС, гострого коронарного синдрому, перенесеного інфаркту міокарда, клапанних вад серця, СН II-III стадії (III-IV ФК із фракцією викиду лівого шлуночка нижче 45%), гострого порушення мозкового кровообігу, ревматологічної патології (ревматичної лихоманки, дифузних захворювань сполучної тканини тощо), онкологічних та інфекційних захворювань, у т. ч. вірусних гепатитів В та С, хворих із психічними розладами, осіб у період вагітності чи лактації, осіб із гострими запальними процесами будь-якої локалізації, іншими декомпенсованими захворюваннями або станами, здатними вплинути на результати дослідження, а також цироз печінки різної етіології.

Стан еритропоезу та метаболізму заліза оцінювали за показниками клінічного аналізу крові: кількістю еритроцитів та вмістом гемоглобіну в одиниці об'єму крові, колірним показником (КП), відносним вмістом в крові ретикулоцитів, показниками вмісту в сироватці крові заліза, трансферину (г/л), ферритину (мкг/л) та еритропоетину (мМо/мл), які визначались у лабораторії «Сінево» (Чернівці): Вміст у крові трансферину визначали імуноурбідиметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (с501 модуль) на тест-системі Roche Diagnostics (Швейцарія). Рівень ферритину визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (с 601 модуль) та тест-системі Roche Diagnostics (Швейцарія). Рівень еритропоетину визначали імуноферментним методом (ELISA) на тест-системі кількісного визначення еритропоетину в сироватці крові на аналізаторі Biomerica, (США).

Статистична обробка матеріалу проводилась за допомогою методів варіаційної статистики з визначенням середніх величин показників (М), середньої похибки (m). За вірогідну приймали різницю показників при $p < 0,05$ [6]. Вірогідність змін варіацій в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Ст'юдента із застосуванням програм IBM SPSS Statistics 20 та Origin 8.0.

Аналіз отриманих результатів дослідження показав, що у хворих I та III груп вміст у крові гемоглобіну був вірогідно нижчим від показника у контролі відповідно на 23,6% та 31,1% ($p < 0,05$). Кількість еритроцитів у периферичній крові у всіх групах спостереження була вірогідно зни-

жена: в I – на 34,0% II – на 21,4%, із максимальним зниженням у хворих III групи – на 35,0% ($p < 0,05$). Наслідком зазначених змін стало зниження гематокриту в I та III групах порівняння: відповідно на 21,3% та 25,0% ($p < 0,05$) у порівнянні з показником в групі контролю. Зміни колірного показника в усіх групах відповідали віковій нормі і вірогідно не відрізнялися.

Аналіз показників метаболізму заліза вказує на його істотне зниження у порівнянні з групою ПЗО в I та III групах порівняння: відповідно у 2,2 та 2,4 рази в порівнянні з показником у контролі ($p < 0,05$). Аналогічні зміни прослідковуються при аналізі показника вмісту крові ферритину: зниження у I та III групах: відповідно у 2,5 та 2,9 рази ($p < 0,05$) та трансферину: зниження відповідно у 1,6 та 1,8 рази ($p < 0,05$), що вказує на глибокий дефіцит заліза в цих хворих. Такі зміни транспортних форм заліза вказують на наявність залізодефіциту, тобто сидеропенічного синдрому. Пояснюється це тим, що у пацієнтів із хронічним піелонефритом і СКХ спостерігається постійна втрата еритроцитів із сечею за рахунок хронічної мікротравматизації конкрементами сечовивідних шляхів при відходженні солей.

Водночас, встановлено істотне зниження вмісту еритропоетину у крові хворих I та III груп порівняння: відповідно у 1,6 та 2,7 рази ($p < 0,05$), що вказує не лише на постгеморагічну природу анемії, але і на порушення механізмів регуляції еритропоезу. Пригнічення продукції еритропоетину виникає внаслідок асептичного запалення на тлі інкрустації мікролітами паренхіми нирок при хронічному піелонефриті та СКХ оксалатного генезу.

Оскільки у пацієнтів III-ої групи було встановлено максимальні розлади еритропоезу із ознаками анемічного синдрому, для встановлення різновиду анемічного синдрому був проведений кластерний аналіз, який виявив наступні кластери: 1) хворі на ХОЗЛ із ХП та СКХ без анемії; 2) хворі на ХОЗЛ із ХП та СКХ із анемією хронічного захворювання; 3) хворі на ХОЗЛ із ХП та СКХ із залізодефіцитною анемією.

Розподіл на кластери групи хворих із ХОЗЛ та коморбідним хронічним піелонефритом із СКХ оксалатного генезу дозволив детальніше охарактеризувати картину змін еритропоезу у хворих даної групи. Згідно з отриманими даними показників клінічного аналізу крові до 1-го кластеру були віднесені хворі без анемічного синдрому (21,7% від кількості пацієнтів III-ї групи). До 2-го кластеру були віднесені хворі із анемією хронічного захворювання (26,1% від всіх хворих III-ї групи). 3-ій кластер склали хворі із залізодефіцитною анемією (52,2%). У хворих кластеру 1 рівень гемоглобіну, рівні еритроцитів та КП були у межах вікової норми. Отже, анемічного синдрому в даній підгрупі хворих не спостерігалось, хоча вміст гемоглобіну у крові цих хворих був вірогідно нижчим від показника у групі контролю ($p < 0,05$). Рівні сироваткового заліза, ферритину та еритропоетину вказують на нормальний стан депо заліза та еритропоезу в організмі.

Хворі кластеру 2 мали рівень гемоглобіну у 1,6 рази нижчий у порівнянні з показником у осіб контрольної групи ($p < 0,05$). Рівень еритроцитів та КП були знижені у 1,7 рази та 20,6% відповід-

но у порівнянні із показниками у обстежених осіб групи контролю. Вміст у крові заліза відповідав нижній межі норми для осіб зрілого віку, однак показник був вірогідно нижчим від показника у контролі у 1,7 рази ($p < 0,05$), що вказує на латентний дефіцит заліза в організмі таких хворих. Ці дані підтвердили встановлені нормальний рівень трансферину із тенденцією до зниження, вірогідне зниження вмісту у крові ферритину (у 1,4 рази ($p < 0,05$)) та вмісту у крові еритропоєтину (у 2,9 рази ($p < 0,05$)). Згідно з діагностичними критеріями такі дані відповідають анемії хронічного захворювання внаслідок наявного ХОЗЛ та ХП із СКХ. Формування цього стану пояснюється тим, що у хворих на ХОЗЛ тривала гіпоксія і хронічний запальний процес обумовлюють циркуляцію в крові великої кількості активних форм кисню і прозапальних факторів, які значно гальмують гемопоетичну функцію кісткового мозку. Оскільки в даній групі у хворих наявні конкременти – оксалати, які виділяються із сечею у великій кількості, то, ймовірно, що відкладання солей оксалатів відбувається і в кістковому мозку, що гальмує гемопоєз. На це вказує істотно знижений рівень еритропоєтину. Внаслідок таких порушень у пацієнтів 2-го кластера із ХОЗЛ та ХП із СКХ наявна анемія хронічного захворювання середнього ступеня важкості.

У хворих кластера 3 спостерігалось зниження рівня гемоглобіну у 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні із рівнем гемоглобіну у обстежених осіб контрольної групи. Рівень еритроцитів був знижений у 1,6 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з рівнем еритроцитів у хворих групи контролю. Рівень КП був нижчим на 23,5% ($p < 0,05$) у порівнянні із рівнем КП у обстежених осіб контрольної групи. Такі зміни вказують на присутність гіпохромної анемії. Рівень еритропоєтину був знижений у 3,5 рази ($p < 0,05$) у обстежених осіб контрольної групи. Водночас, дослідження гомеостазу заліза у даному кластері хворих вказує на наявність глибокого маніфестованого сидеропенічного синдрому. Зокрема, встановлено вірогідно знижений

рівень сироваткового заліза (у 2,2 рази ($p < 0,05$)), вмісту трансферину у 1,8 рази ($p < 0,05$), вірогідно знижений вміст у крові ферритину (у 7,5 рази ($p < 0,05$)). Згідно з діагностичними критеріями такі дані відповідають залізодефіцитній анемії середнього ступеня тяжкості.

За умов коморбідності ХОЗЛ та ХП із СКХ із порушенням обміну щавелевої кислоти та накопичення оксалатів відбувається вихід індукованих оксидативним стресом цитокінів та вільних радикалів із бронхолегеневої системи в системну циркуляцію, активація лейкоцитів периферійної крові, перерозподіл заліза, що призводить до анемії, яка виникає раніше, ніж у периферичній крові буде задокументоване клінічно значуще підвищення маркерів запальної активації. У хворих на ХП із СКХ також виникає депонування кристалів оксалату кальцію в кістковому мозку, відбувається пригнічення еритропоєзу з розвитком анемічного синдрому або анемії хронічного захворювання [7]. Анемічний синдром внаслідок встановленої недостатності секреції еритропоєтину у нирках розвивається внаслідок ХП із СКХ, за якої гальмується вироблення еритропоєтину через депонування кальцієво-оксалатних комплексів у нирковій паренхімі, а також внаслідок хронічної втрати еритроцитів і виснаження пулу заліза в організмі при мікро- та макрогематурії.

Висновки і пропозиції. За коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного пієлонефриту із супутньою сечокам'яною хворобою оксалатного генезу у 78,3% пацієнтів встановлено зміни еритропоєзу, які у 26,1% пацієнтів відповідають анемії хронічного захворювання, а у 52,2% – залізодефіцитній анемії середнього ступеня тяжкості або їх поєднанню, які супроводжувались вірогідним зниженням вмісту в крові еритропоєтину у межах 2,9-3,5 рази ($p < 0,05$). Пропозицією, щодо продовження дослідження є розроблення методів адекватної корекції анемії у хворих із коморбідною патологією ХОЗЛ та ХП із СКХ оксалатного генезу з урахування механізмів її розвитку.

Список літератури:

1. Коваленко С. В. Зміни гемокоагуляційної ланки гемостазу у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / С. В. Коваленко, О. В. Андрусак // Галицький лікарський вісник. – 2004. – № 4 (11) – С. 31-32.
2. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определения прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский, А. В. Маценко, Д. В. Янголенко, С. В. Макаров // Клин. лаб. диагност. – 2006. – № 6. – С. 50-53.
3. Хухліна О. С. Дисметаболичні порушення обміну щавелевої кислоти як провокаційний фактор розвитку хронічного обструктивного захворювання легень / О. С. Хухліна, К. В. Вілігорська // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2014. – № 1 (20). – С. 26-29.
4. Хухліна О. С. Зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів та їх роль в патогенезі взаємообтяження бронхіальної астми та хронічного холециститу / О. С. Хухліна, Т. В. Дудка, І. В. Дудка // Вісник ВДНЗУ «Укр. мед. стомат. академія». – 2013. – Т. 13, № 2 (42). – С. 95-98.
5. Хухліна О. С. Стан системи кровотворення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та сечокам'яну хворобу / О. С. Хухліна, К. В. Вілігорська // Матеріали науково-практичної конференції «Коморбідність у клінічній внутрішньої медицини: фактори ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, особливості фармакотерапії», (Чернівці, 10-11 жовтня 2013 р.). – Чернівці: БДМУ, 2013. – С. 14-15.
6. An official American thoracic society / European respiratory society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / F. Maltais, M. Decramer, R. Casaburi, E. Barreiro // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2014. – № 189. – P. 15-62.
7. Franceschi C. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential contribution to Age-associated Diseases / C. Franceschi, J. Campisi // Advances in Geroscience: Impact on Healthspan and Chronic Disease Perspective. – 2014. – № 69. – P. 4-6.

Хухлина О.С., Вилигорская К.В., Антонив А.А.
Буковинский государственный медицинский университет

ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ЭРИТРОПОЭЗА ПРИ КОМОРБИДНОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Аннотация

При коморбидном течении хронического обструктивного заболевания легких и хронического пиелонефрита с сопутствующей ему мочекаменной болезнью оксалатного генеза, у 78,3% пациентов были установлены изменения в системе эритропоэза, которые у 52,2% соответствовали железодефицитной анемии средней степени тяжести, а у 26,1% пациентов – анемии хронического заболевания или их сочетанию, и сопровождалась вероятным понижением уровня эритропоэтина в крови в пределах 2,9-3,5 раза ($p < 0,05$).

Ключевые слова: оксалаты, ХОБЛ, хронический пиелонефрит, МКБ, анемия, эритропоэз.

Khukhlina O.S., Viligorska K.V., Antoniv A.A.
Bukovinian State Medical University

ERYTHROPOIESIS STATE CHANGE IN PATIENTS WITH COMORBID CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC PYELONEPHRITIS WITH UROLITHIASIS

Summary

In comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pyelonephritis with oxalic acid stones, changes of erythropoiesis were found in 78,3% of patients, in particular – 52,2% corresponded with mild iron-deficiency anemia and in 26,1% of patients – chronic disease anemia or their combination. These changes were accompanied with likely reduction in blood erythropoietin within 2,9-3,5 times ($p < 0,05$).

Keywords: oxalates, anemia, iron deficiency, chronic pyelonephritis, erythropoiesis.