

Клінічне значення оксалатуриї в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень і коморбідним хронічним пієлонефритом на тлі сечокам'яної хвороби

О. С. Хухліна, К. В. Вілігорська, А. А. Антонів, О. В. Андрусак, Л. Я. Полухович, Л. А. Бевзюк

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Мета роботи – дослідити клінічні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів із хронічним пієлонефритом на тлі сечокам'яної хвороби з оксалатуриєю.

Матеріали та методи. Для визначення рис клінічного взаємозв'язку між оксалатуриєю при хронічному пієлонефриті в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) 60 пацієнтів поділили на три репрезентативні групи порівняння. Контрольна група становила 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Групи дослідження: I – 18 пацієнтів з ізольованим перебігом хронічного пієлонефриту (ХП) і сечокам'яної хвороби (СКХ) оксалатного та змішаного генезу, II група – 19 пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), III група – 23 пацієнти з ХОЗЛ, ХП і СКХ оксалатного генезу.

Здійснили клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів. Додатково біологічний матеріал досліджений спектрофотопляриметрично. Опрацювання результатів виконали в Primer of Biostatistics, Origin 8.0.

Результати. Присутність системного запального процесу при поєднаному ХОЗЛ і хронічному пієлонефриті з оксалатуриєю формує синдром взаємообтяження цих патологій. Це підтвердив зворотний кореляційний зв'язок між вмістом солей оксалату у зразках мокротиння ($15,5 \pm 1,0$) мг/добу та зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) у пацієнтів групи III. Цей результат був у 2,1 раза нижчим від даних групи ПЗО ($r = -0,53$, $p < 0,05$).

Висновки. При врахуванні анамнестичних даних пацієнти з ХОЗЛ і супутнім хронічним пієлонефритом (ХП) з оксалатуриєю на тлі сечокам'яної хвороби (СКХ) мають тяжчий перебіг ХОЗЛ, ніж пацієнти з ізольованим перебігом ХОЗЛ. Причиною цього, ймовірно, є відкладення мікрокристалів оксалату кальцію у стінках бронхів. Указані вище клінічні риси характерні для респіраторного оксалозу, що потребує особливої терапії.

Клиническое значение оксалатурии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких при коморбидном хроническом пиелонефрите на фоне мочекаменной болезни

О. С. Хухлина, Е. В. Вилигорская, А. А. Антонив, О. В. Андрусак, Л. Я. Полухович, Л. А. Бевзюк

Цель работы – исследовать клинические особенности течения хронического обструктивного заболевания лёгких у пациентов с хроническим пиелонефритом на фоне мочекаменной болезни с оксалатурией.

Материалы и методы. Для определения характеристик клинической взаимосвязи между оксалатурией при хроническом пиелонефрите у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) 60 пациентов были разделены на три репрезентативные группы сравнения. Группу общего контроля составили 20 практически здоровых лиц (ПЗЛ) соответствующего возраста и пола. Группы исследования: I группа – 18 пациентов с изолированным течением хронического пиелонефрита (ХП) на фоне мочекаменной болезни (МКБ) оксалатного и смешанного генеза, группа II – 19 пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), группа III – 23 пациента с ХОБЛ, ХП и МКБ оксалатного генеза. Проведено клиническое и лабораторное обследование пациентов. Дополнительно проведено спектрофотопляриметрическое исследование биологического материала. Системная обработка результатов была выполнена в Primer of Biostatistics, Origin 8.0.

Результаты. Наличие системного воспалительного процесса при ХОБЛ на фоне хронического пиелонефрита с оксалатурией составляют синдром взаимного отягощения, что подтверждается обратной корреляционной связью между присутствием солей оксалатов в мокроте ($15,5 \pm 1,0$) мг/сутки) и снижением форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) у пациентов группы III. Этот результат был в 2,1 раза ниже, чем данные группы ПЗЛ ($r = -0,53$, $p < 0,05$).

Выводы. При учёте данных анамнеза пациенты с ХОБЛ и сопутствующим хроническим пиелонефритом (ХП) с оксалатурией на фоне мочекаменной болезни (МКБ) имеют более тяжёлое течение ХОБЛ, чем пациенты с изолированным ХОБЛ. Причиной такого состояния, вероятно, является отложение микрокристаллов оксалата кальция в бронхах. Вышеуказанные клинические особенности характерны для респіраторного оксалоза, который требует особого терапевтического подхода.

Ключові слова:

обструктивне захворювання легень, пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, оксалатури́я, спектрофотопляриметрія.

Запорізький медичний журнал.

– 2017. – Т. 19, № 3(102). – С. 299–303

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.3.100768

E-mail:

oksanakhukhlina@rambler.ru

Ключевые слова:

хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, оксалатурия, спектрофотопляриметрия.

Запорожский медицинский журнал.

– 2017. – Т. 19, № 3(102). – С. 299–303

Key words:

obstructive lung disease, pyelonephritis, urolithiasis, oxaluria, spectrophotometry.

Zaporozhye medical journal
2017; 19 (3), 299–303

The clinical meaning of oxaluria in chronic obstructive pulmonary disease patients with comorbid chronic pyelonephritis on the background of urolithiasis

O. S. Khukhlina, K. V. Vilgorska, A. A. Antoniv, O. V. Andrusiak, L. Ya. Poliukhovych, L. A. Bevziuk

Aim. To study clinical peculiarities of chronic obstructive pulmonary disease in patients with comorbid chronic pyelonephritis on the background of urolithiasis with oxaluria.

Materials and methods. 60 patients were included into the study and divided into 3 groups. Study groups: I-st group – 18 patients with isolated course of chronic pyelonephritis (CP) and urolithiasis (U) of oxalic and mixed genesis, II-nd group – 19 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), study group III – 23 patients with COPD, CP and U of oxalic genesis. Additional control group consisted of 20 practically healthy individuals (PHI) of corresponding age and gender. Laboratory and clinical examination of the patients was conducted. Spectrophotometry with polarization of biologic material was performed. Statistical analysis was done in Primer of Biostatistics, Origin 8.0.

Results. Systemic inflammation in patients with COPD and comorbid CP with oxaluria form the syndrome of mutual burdening. This fact was proved by inverse correlation between oxalate salts in sputum (15.5 ± 1.0 mg/24h) and reduction of forced expiratory volume in 1 second (FEV1) in group III. This result was in 2,1 lower than in PHI ($r = -0.53$, $p < 0.05$).

Conclusions. Taking into account data of the anamnesis, patients with COPD, comorbid CP and urolithiasis with oxaluria, had more severe course of COPD than patients with isolated COPD. This can be explained by the oxalic acid crystals deposition in bronchial wall. Stated above clinical characteristics are the features of respiratory oxalosis that needs special treatment.

Натепер метаболічні порушення є причиною багатьох хронічних захворювань, саме тому стандартна базова терапія не виявляє необхідного лікувального ефекту. Нерідко швидкість обміну речовин знижується після перенесення загострення захворювання респіраторної системи, наприклад, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [1]. Клінічні прояви можуть бути особливо вираженими при наявному гені метаболічного порушення [9]. Первинні гіпероксалурії (ПГ) являють собою групу генетичних метаболічних порушень, які характеризуються накопиченням оксалату в нирках та інших органах і системах організму. Перший тип первинної гіпероксалурії (ПГ1) є вродженим порушенням обміну речовин, яке симптоматично проявляється в підвищеній екскреції оксалатів, що зв'язуються з іонами кальцію. Це явище призводить до відкладення кристалів оксалату кальцію в сечовидільних шляхах. Через свою шпигувату та нерівну структуру кристали оксалату кальцію травмують сечовидільні шляхи, спричиняючи розвиток запального процесу – хронічного пієлонефриту (ХП). Такий стан є одним із проявів системного оксалозу. Аналогічним системним проявом оксалозу є відкладення мікрокристалів кальцію в легеневої тканині та стінках бронхів. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) може належати до проявів системного оксалозу, для якого також є характерним відкладення мікрокристалів оксалату кальцію в кістковому мозку, що спричиняє розвиток анемічного синдрому. Аланін-гліоксилат-амінотрансфераза (AGXT), гліоксилат-гідроксипіруват-редуктаза (GRHPR) є пероксисомальними ферментами печінки, що регулюють вироблення оксалату. Мутації в генах, що кодують ці ферменти, призводять до їхнього дефіциту [2,3]. Дефіцит пероксисомальних ферментів спричиняє надмірну продукцію оксалатів в організмі – системного оксалозу. Залежно від експресії будь-якого з цих генів, клінічні прояви можуть містити захворювання: ХОЗЛ, сечокам'яна хвороба, анемії [4,7,8]. Через брак діагностичних підходів сьогодні ці захворювання не пов'язують із системним оксалозом, що пояснює здійснення тільки базової терапії без вирішення основної проблеми виникнення захворювання [5,6].

Мета роботи

Дослідити клінічні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів із хронічним пієлонефритом на тлі сечокам'яної хвороби з оксалатурією.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 60 пацієнтів, яких поділили на 3 групи. I – 18 пацієнтів з ізольованим перебігом хронічного пієлонефриту та сечокам'яної хвороби оксалатного та змішаного генезу. II група – 19 пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ II стадії (2B, 3C GOLD). III група – 23 хворих на ХОЗЛ II стадії (2B, 3C, D GOLD) із супутнім хронічним пієлонефритом і сечокам'яною хворобою оксалатного генезу. Середній вік пацієнтів – $57,7 \pm 3,1$ року. Контрольна група – 20 практично здорових осіб (ПЗО), які на момент залучення до дослідження не мали гострих або хронічних захворювань, алергічного анамнезу. Середній вік обстежених осіб у контрольній групі становив $53,5 \pm 3,2$ року. Відсутність значних вікових і статевих відмінностей між контрольною та групами дослідження дала можливість виконати порівняльний аналіз даних цих 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 здійснили згідно з наказом № 604 МОЗ України від 06.12.2004.

Критеріями включення пацієнтів до I групи були наявність симптоматичного комплексу згідно з «Протоколом ведення хворих. Сечокам'яна хвороба. Каміні нирки (№ 20.0)» та «Протоколом надання медичної допомоги хворим на пієлонефрит» (Додаток до наказу МОЗ № 593 від 02.12.2004) та виявлення солей оксалатів кальцію в добовому аналізі сечі. Критеріями включення пацієнтів до II групи були клінічні симптоми, що враховані згідно з галузевим стандартом діагностики ХОЗЛ (2B, 3C GOLD): експіраторна задишка під час фізичного навантаження, хронічний кашель, хронічне виділення мокротиння; рекурентний перебіг, частота

загострень. Діагностування ступеня ХОЗЛ за GOLD (2016) виконували згідно з даними комп'ютерної спірографії, що оцінювали за класифікацією тяжкості обмеження повітроносних шляхів на основі постбронходиляційного ОФВ1. Тяжкість задишки визначалась за модифікованою шкалою задишки «Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale». Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) здійснювали на спірографі «Microlab-3300» («SensorMedics», Нідерланди) у спокої з дальшим комп'ютерним аналізом результатів. Для вивчення зворотності бронхіальної прохідності використовували інгаляційні проби з β -адреноміметиком (сальбутамол, 400 мг). Критерієм відбору хворих до III групи була наявність ХОЗЛ (2В, 3С-D GOLD) із хронічним піелонефритом і СКХ оксалатного генезу.

Критерії виключення з дослідження – 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 ніж 45 %), гострого порушення мозкового кровообігу, ревматологічної патології (ревматичної лихоманки, дифузних захворювань сполучної тканини тощо), онкологічних та інфекційних захворювань, у тому числі вірусних гепатитів В і С, хворих із психічними розладами, осіб у період вагітності чи лактації, осіб із гострими запальними процесами будь-якої локалізації, іншими декомпенсованими захворюваннями або станами, що здатні вплинути на результати дослідження, а також цироз печінки різної етіології.

Спектрофотополариметричні характеристики біологічних рідин (сеча, мокротиння) оцінювали з використанням Мюллер-матричного моделювання. Спектральний інтервал: середня ділянка ультрафіолетового діапазону від 220 до 350 нм. Методика спектрального дослідження біологічних рідин, сечі та мокротиння включала розведення зразків дистильованою водою (1:100). Для визначення референтного значення норми використали сечу обстежених осіб групи контролю. Встановлення концентрації солей у сечі здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Origin 8.0. Визначення концентрації в цьому випадку було якісним, величина >1 означала наявність солі. Перед перевіркою статистичних гіпотез здійснений аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках шляхом визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана–Шапіро–Уїлка. Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t -критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$; t -критерій Стьюдента застосовували тільки в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, котру перевіряли за допомогою F -критерію Фішера.

В інших випадках для порівняння результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна–Уїтні. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування за нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним T -критерієм Вілкоксона. Кореляційний аналіз здійснили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена. На-

лежність кореляційного зв'язку до лінійного перевіряли за допомогою критерію Блекмана, а також за результатами дисперсійного аналізу з використанням величин факторної та залишкової дисперсій. Математичне опрацювання даних виконували на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою програми Primer of Biostatistics. Version 4.03 (S. Glantz, США) [10].

Результати та їх обговорення

Дані контрольної групи використані як референтний показник. Згідно з даними спектрополариметричного дослідження, концентрація уратів у сечі пацієнтів I групи становила $(7,78 \pm 0,44)$ мг/добу, оксалатів $(4,35 \pm 0,39)$ мг/добу, що перевищувало показники у хворих II групи, в яких екскреція солей оксалатів й уратів була в межах норми: урати – $(3,5 \pm 0,29)$ мг/добу, оксалати – $(3,10 \pm 0,31)$ мг/добу. Концентрація солей у зразках сечі пацієнтів III групи була такою: оксалати – $(15,5 \pm 1,0)$ мг/добу, що вірогідно перевищувало показник у здорових осіб ($p < 0,05$).

Зміни фізичних характеристик біологічних рідин помічені також у зразках мокротиння пацієнтів групи із поєднаною патологією (група III). У зразках мокротиння пацієнтів групи II слідів солей оксалату кальцію не виявлено, на відміну від групи III: солі оксалату кальцію виявлені в довжинах хвиль 220 нм і 230 нм. Цей результат перевищував дані в осіб контрольної групи відповідно в 2,3 і 3,2 рази ($p < 0,05$). Наявність солей оксалату кальцію у зразках мокротиння є проявом наявності респіраторного оксалозу.

Локальне та системне хронічне запалення й гіпоксія, які присутні у випадку поєднаної патології ХОЗЛ і хронічного піелонефриту, формують синдром взаємообтяження цих патологій. Цей факт був урахований під час порівняльного аналізу клінічних даних досліджуваних груп пацієнтів і контрольної групи.

Згідно з даними спірографії осіб, які становили контрольну групу, всі показники відповідали нормі (табл. 1). Для пацієнтів I групи ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ (індекс Тіффно), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) і життєва ємність легень (ЖЄЛ) також відповідали віковій нормі. Виявлені відхилення були мінімальними та статистично незначущими ($p > 0,05$).

У групі II виявлені ознаки генералізованої незворотної постбронходиляційної обструкції бронхів. Показник ОФВ1 у пацієнтів II групи був у 2,2 рази нижчим порівняно з цим показником у контрольній групі до проби з сальбутамолом ($p < 0,05$) та у 2,1 рази нижчим ($p < 0,05$) після проби з сальбутамолом. ФЖЄЛ у пацієнтів II групи була на 29,1 % нижча до проби з сальбутамолом і на 24,9 % нижча після проби з сальбутамолом порівняно з даними контрольної групи ($p < 0,05$).

Згідно з даними спірографії, в пацієнтів III групи спостерігалась негативна клінічна динаміка: генералізована бронхіальна обструкція, підвищення бронхіального опору, зниження резервних можливостей респіраторної системи. ОФВ1 у пацієнтів групи III був у 2,5 рази нижче, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). До та після проби з сальбутамолом не виявлено статистично значущої різниці в показниках, що свідчить про глибoku незворотність обструктивного синдрому. ФЖЄЛ у пацієнтів III групи була

Таблиця 1. Показники функції зовнішнього дихання за спірометричними показниками групи хворих на ХОЗЛ і ХП із СКХ порівняно з даними груп з ізольованим перебігом ХОЗЛ та ізольованим перебігом ХП і СКХ ($M \pm m$)

Показник, одиниці вимірювань	ПЗО		Група 1 (n=18)		Група 2 (n=19)		Група 3 (n=23)	
	До проби	Після проби	До проби	Після проби	До проби	Після проби	До проби	Після проби
ОФВ1, %	126,67±9,2	126,38±9,0	112,06±8,0	119,11±8,6	59,03±2,1*/***	64,07±2,3*/***	50,2±1,2*/**/***	52,45±2,4*/**/***
ОФВ1/ФЖЄЛ (ІТ), %	103,5±7,3	110,21±7,8	80,1±5,6*	80,9±5,7*	68,60±1,9*/***	69,86±2,0*/***	60,1±1,7*/**/***	61,18±1,9*/***
ФЖЄЛ, %	122,3±5,0	114,6±5,17	140,5±4,6	147,4±4,74*	86,5±4,5*/***	91,6±4,62*/***	83,5±4,45*/***	85,7±4,6*/***
ЖЄЛ в добу, %	114,4±7,0	115,12±7,1	110,03±6,8	113,5±7,0	95,11±4,5*/***	97,54±4,6*/***	84,31±4,9*/***	87,11±5,0*/***

*: зміни вірогідні порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$); **: зміни вірогідні порівняно з показником у хворих на ХОЗЛ з ізольованим перебігом ($p < 0,05$); ***: зміни вірогідні порівняно з показником у хворих на ХП і СКХ з ізольованим перебігом ($p < 0,05$).

в 1,5 раза нижча до проби з сальбутамолом і в 1,3 раза нижча після проби з сальбутамолом порівняно з даними контрольної групи ($p < 0,05$). ІТ до проби був нижчим за показник у контролі в 1,8 раза як до проведення проби, так і після (табл. 1). Також у пацієнтів були скарги на часті загострення, більше ніж тричі на рік, низьку ефективність базової терапії ХОЗЛ. У II групі пацієнти мали нижчу частоту загострень (двічі на рік) і позитивну динаміку за умов базисної терапії ХОЗЛ ($p < 0,05$).

Причиною такого стану, ймовірно, є відкладення мікрокристалів оксалату кальцію у стінках бронхів. Установили зворотний кореляційний зв'язок між вмістом солей оксалату кальцію у зразках мокротиння пацієнтів III групи та показником ОФВ1 ($r = -0,53$, $p < 0,05$). Отже, можна припустити, що пацієнти III групи обов'язково потребують додаткової терапії респіраторного оксалозу.

Висновки

1. Встановлено вірогідне підвищення вмісту солей оксалату кальцію в сечі та мокротинні пацієнтів із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень, хронічного пієлонефриту та сечокам'яної хвороби.

2. Виявлений зворотний кореляційний зв'язок між вмістом солей кальцію оксалату в мокротинні та зниженням ОФВ1 указує на роль оксалозу в патогенезі взаємообтяження ХОЗЛ, сечокам'яної хвороби та хронічного пієлонефриту.

Перспективи подальших досліджень полягають у здійсненні поглибленого спектрофотополіариметричного дослідження сечі та мокротиння в більших когортах хворих, а також розробленні ефективних лікувальних програм щодо реабілітації пацієнтів із коморбідним перебігом ХОЗЛ, ХХН, СКХ з оксалатурією.

Список літератури

- [1] Хухліна О.С. Дисметаболическі 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.
- [2] 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 «Українська медична стоматологічна академія»*. – 2013. – Т. 13. – №2(42). – С. 95–98.
- [3] 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 клініці внутрішньої медицини: фактори ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, особливості фармакотерапії»* (Чернівці, 10–11 жовтня 2013 р.). – Чернівці: БДМУ, 2013. – С. 14–15.

- [4] 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, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – №189. – P. 15–62.
- [5] Franceschi C. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential contribution to Age-associated Diseases / C. Franceschi, J. Campisi // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2014. – №69. – P. 4–9.
- [6] Khukhlina O.S. Metabolic oxalic acid disorders a provocative marker in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / O.S. Khukhlina, K.V. Viligorska, A.A. Antoniv // *Bookofabstracts ISCOMS 2014: Pulmonary medicine and medical physiology*. – Groningen, 2014. – P. 546.
- [7] Khukhlina O.S. Risk factors for pulmonary oxalosis and oxalate nephropathy / O.S. Khukhlina, K.V. Viligorska, A.V. Motrich // *Abstract book of the 25th European students' conference «Rethinking Medical Research»* (17–20th of September, 2014, Berlin, Germany). – Berlin, 2014. – P. 502.
- [8] Khukhlina O.S. The state of hematopoiesis in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and urolithiasis with anemic syndrome / O.S. Khukhlina, K.V. Viligorska, A.A. Antoniv // *Abstract book of the 24th European students' conference «Exploring the Unknown»* (4th–7th September, 2013, Berlin, Germany). – Berlin, 2013. – P. 395.
- [9] Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study / L. Lin, K. Peng, R. Du, et al. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2017. – Vol. 25(3). – P. 634–641.
- [10] Rosner B. *Fundamentals of biostatistics* / B. Rosner. – 6th ed. – Belmont: Duxbury Press, 2003. – 682 p.

References

- [1] Khukhlina, O. S., & Viligorska, K. V. (2014) Dysmetabolichni porushennia obminu shchavелевої кислоти як провокаційний фактор розвитку хронічного обструктивного захворювання легень [Metabolic disturbances of oxalic acid as provocative factor of chronic obstructive pulmonary disease]. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny*, 1(20), 26–29. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.11603/1811-2471.2014.v20.i1.4260>.
- [2] Dudka, T. V., Khukhlina, O. S., & Dudka, I. V. (2013) Zminy morfo-funktsionalnykh vlastyvostrykh erytrocytiv ta yikh rol v patohenezі vzaemooobtyazhennia bronkhialnoi astmy ta khronichnoho kholetsystytu [Changes in morphological and functional properties of erythrocytes and their role in pathogenesis of reciprocal burden of bronchial asthma and chronic cholecystitis]. *Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatologichna akademii»*, 13(2), 42, 95–98. [in Ukrainian].
- [3] Khukhlina, O. S. & Viligorska, K. V. (2013) Stan systemy krovotvorennya u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen ta sechokam'ianu khvorobu [State of the blood-formation system in patients with chronic obstructive pulmonary disease and urolithiasis]. *Komorbidnist u klinitsi vnutrishnoi medytsyny: faktory ryzyku, mekhanizmy rozvytku ta vzaemooobtyazhennia, osoblyvosti farmakoterapii*. Proceedings of the Scientific and Practical Conference. (S. 14–15). Chernivtsi. [in Ukrainian].
- [4] Maltais, F., Decramer, M., Casaburi, R., Barreiro, E., Burelle, Y., Debigaré, R., et al. (2014). An official American thoracic society/European respiratory society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 189, 15–62. doi: 10.1164/rccm.201402-0373ST.
- [5] Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential contribution to Age-associated Diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69, 4–9. doi: 10.1093/geron/glu057.
- [6] Khukhlina, O. S., Viligorska, K. V., & Antoniv, A. A. (2014) 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*. Groningen.
- [7] Khukhlina, O. S., Viligorska, K. V., & Motrich, A. V. (2014) Risk factors for pulmonary oxalosis and oxalate nephropathy. *Abstract book of the 25th European students' conference «Rethinking Medical Research»*. Berlin.

- [8] Khukhlina, O. S., Viligorska, K. V., & Antoniv, A. A. (2013) The state of hematopoiesis in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and urolithiasis with anemic syndrome. Abstract book of the 24th European students' conference «Exploring the Unknown». Berlin.
- [9] Lin, L., Peng, K., Du, R., Huang, X., Lu, J., Xu, Y., et al. (2017) Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study. *Obesity (Silver Spring)*, 25(3), 634–641. doi: 10.1002/oby.21768.
- [10] Rosner, B. (2003) *Fundamentals of biostatistics*. Belmont: Duxbury Press.

Відомості про авторів:

Хухліна О. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Вілігорська К. В., магістр медицини, аспірант каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Антонів А. А., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Андрусяк О. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Полохович Л. Я., студентка 5 курсу, медичний факультет № 1, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Бевзюк Л. А., студентка 5 курсу, медичний факультет № 1, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Хухлина О. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Вилигорская Е. В., магистр медицины, аспирант каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Антонив А. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Андрусяк О. В., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Полохович Л. Я., студентка 5 курса, медицинский факультет № 1, «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Бевзюк Л. А., студентка 5 курса, медицинский факультет № 1, «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

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

Poliukhovych L. Ya., 5th year student, group №19, medical faculty № 1, specialty "general practice" department of Internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases. Higher Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Bevziuk L. A., 5th year student, group №9, medical faculty № 1, specialty "general practice" department of Internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases. Higher Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 16.02.2017

Після доопрацювання / Revised: 02.03.2017

Прийнято до друку / Accepted: 15.03.2017