

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Купрін Дмитро Іванович

УДК: 616.007.21-003.7-02:616.379-008.64

**Стан ниркових функцій у осіб із сечокам'яною хворобою єдиної
нирки на тлі цукрового діабету 2-го типу**

14.01.06 – урологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ.

Науковий керівник: кандидат медичних наук, доцент
Бойко Андрій Іванович,
Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
МОЗ України, доцент кафедри урології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Стусь Віктор Петрович,
ДЗ «Дніпропетровська медична академія»
МОЗ України, завідувач кафедри урології;

доктор медичних наук, професор
Борисов Олександр Валентинович,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, професор кафедри урології та
нефрології.

Захист відбудеться «___» _____ 2020 р. о «___» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.615.01 при державній установі «Інститут урології НАМН України» за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державної установи «Інститут урології НАМН України» за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а.

Автореферат розісланий «___» _____ 20___ р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
к. мед. н., с.н.с.

Л.М. Старцева

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сечокам'яна хвороба (СКХ) є однією з найбільш поширених патологій сучасної урології, що має складну етіологію і патогенез [Доста Н.И., Гринюк Н.К., 2013]. Поліетіологічність її зумовлена порушеннями обмінних процесів в організмі, що у поєднанні з локальними змінами в сечовій системі характеризуються формуванням у нирках каменів [Колпаков И.С., 2014]. Вона посідає друге місце в структурі хвороб нирок і сечових шляхів, третє – причин смерті, четверте – інвалідності внаслідок урологічної патології. СКХ реєструється у всіх країнах світу з частотою 10-30 випадків на 1000 осіб дорослого населення і становить 30-40 % усіх урологічних захворювань. В Україні зростає кількість зареєстрованих хворих, у 2017 р. на обліку їх перебувало на 6,7% більше, ніж 10 років поспіль, і нараховувалось понад 260 тис. – 752,4 на 100 тис. дорослого населення, що складало 0,8% від загальної його чисельності. За даними авторів, у 73% перебіг захворювання має рецидивуючий характер, практично у такої ж кількості ускладнюється пієлонефритом, що призводить до нефректомії [Дмитришин С.П., 2013]. Завдяки успіхам клінічної урології відсоток каменів нирки в її структурі зменшується з роками, проте залишається достатньо високою: 9,3% у 2017 р. проти 14,7% у 2008 році [Сайдакова Н.О. та ін., 2019]. В таких випадках ситуація ускладнюється частотою порушення функціонального стану єдиної нирки, а також розвитком в ній пієлонефриту (47 – 89%) та нефролітіазу (12 – 50%) [Спиридоненко В.В., 2004]. Останній нерідко виявляється вже через 1 – 4 роки після нефректомії, тобто в період функціональної реабілітації єдиної нирки [Джаудат Р., 1972]. Загрозливим стає стан пацієнтів за наявності у них цукрового діабету 2 типу, поширеність на який суттєво зростає. Відповідно до даних світової статистики, кожні 13–15 років кількість людей із ЦД подвоюється. Аналогічна тенденція спостерігається і в Україні. Згідно з даними офіційної звітності — показник поширеності ЦД з 2014 по 2017 рр. зріс на 7,6 % до 3604,8 на 100 тис. дорослого населення, в результаті під наглядом перебувало 1261391 хворий, що складає 3,6 % від всього населення; захворюваність збільшилась на 6,1 % до 294,7 та 102559 відповідно. (МОЗ України. 2018). Наголосимо, що 94 % з них мають ЦД 2-го типу, показники якого збільшились інтенсивніше – на 8,2% та 7,2 % до 3403,5 та 283,7 на 100 тис. дорослого населення відповідно. При цьому важливими є результати вивчення в Україні рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у 85458 хворих на ЦД, за яким стан компенсації мали лише 25%, решта – декомпенсацію різного рівня, у половини із яких (47%) вона була тяжкою з рівнем HbA1c понад 9% [Гульчій М.В., 2014]. Варто зазначити, що багатьма дослідженнями підтверджується, що ЦД є фактором високого ризику розвитку нефролітіазу. Так, А. Е. Weinberg та співавт. (2014) довели, що рівень HbA1c 5,7-6,4% і більше підвищує ризик утворення каменів в нирках майже в 2 рази. Водночас, в структурі розвитку хронічної ниркової

недостатності спостерігається постійне зростання відсотку діабету. Він стає причиною термінальної ХНН у 20% хворих у Великобританії, 42% у США, серед діалітичних пацієнтів фіксується у 48% випадків [Joslin Diabetes Center, 2007]. Наявність СКХ у таких хворих прискорює розвиток діабетичної нефропатії та ниркової недостатності, особливо у пацієнтів з єдиною ниркою.

Наведені вище дані мотивують потребу поглибленого вивчення змін функціонального стану єдиної нирки при наявності нефролітіазу та супутнього цукрового діабету 2 типу. Актуальним залишається й лікування таких хворих, спрямованого на збереження функції єдиної нирки. Тобто, необхідним стає формування сучасного принципу корекції функціональних порушень єдиної нирки, що розвиваються в умовах поєднаної патології – нефролітіазу та цукрового діабету 2 типу.

Проблемність окресленого питання вимагає свого вирішення, яке, на нашу думку, лежить в площині уточнення окремих ланок патогенезу, особливостей перебігу СКХ єдиної нирки за умов наявності ЦД 2-го типу з тим, щоб удосконалити схему комплексного лікування зазначеної категорії хворих та упередити розвиток ускладнень. Зазначене обґрунтувало проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Обраний в роботі напрямок наукового дослідження відповідає тематичній спрямованості кафедри урології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика – НДР «Прогнозування післяопераційних ускладнень та метафілактика сечокам'яної хвороби у хворих з метаболічним синдромом» № держреєстрації 0116U007634. Дисертант є співвиконавцем даної роботи.

Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу в комісії з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (протокол № 7 від 07.10.2019 р.), яка встановила, що дане завершене клінічне дослідження відповідає чинному законодавству України та сучасним етичним нормам та принципам.

Мета дослідження: удосконалити комплексну діагностику та лікування хворих на нефролітіаз єдиної нирки із супутнім цукровим діабетом 2-го типу на основі вивчення особливостей функціонального стану нирки в його взаємозв'язку із обмінними процесами.

Завдання дослідження:

1. Провести порівняльний аналіз вихідних даних обстеження хворих із сечокам'яною хворобою, в тому числі із єдиною ураженою ниркою та супутнім цукровим діабетом 2-го типу.
2. Вивчити функціонально-відновний стан єдиної нирки у пацієнтів із нефролітіазом та супутнім цукровим діабетом 2-го типу.
3. Дослідити показники метаболічного, мінерального та гормонального обмінів у хворих нефролітіазом єдиної нирки із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

4. Виявити фактори ризику несприятливого перебігу сечокам'яної хвороби у хворих із єдиною ниркою та супутнім цукровим діабетом 2-го типу та оцінити їх інформативну значущість.
5. Обґрунтувати удосконалені комплексні схеми діагностики та лікування хворих на нефролітіаз єдиної нирки із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.
6. Вивчити ефективність запропонованої удосконаленої схеми лікування хворих на нефролітіаз єдиної нирки із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Об'єкт дослідження: пацієнти із сечокам'яною хворобою єдиної нирки, що страждають на цукровий діабет 2-го типу.

Предмет дослідження: фактори ризику, функція нирок, метаболічний, мінеральний, гормональний обміни, діагностика, лікування.

Методи дослідження: анамнестичний – з'ясовувалися скарги хворих, оцінювали їх загальний стан, вивчався анамнез захворювань, їх клінічний перебіг та прояви. Для визначення наявності ожиріння та його ступеню вимірювали антропометричні дані пацієнтів; вивчалась ШКФ (за формулою Cockcroft - Gault). Клініко-лабораторні методи дослідження включали: загальний аналіз крові та сечі, біохімічні показники крові – креатинін, сечовина, сечова кислота, глюкоза крові, глікозильований гемоглобін (HbA1c), паратгормон, рівень іонізованого кальцію, фосфору крові, вміст вітаміну D3, аналіз транспорту солей. Інструментальні методи – УЗД; динамічна реносцинтиграфія; рентгенографія; при необхідності, виконувалась спектральна комп'ютерна томографія, ЕКГ. Для опрацювання результатів проводили статистичний аналіз – (параметричні та непараметричні методи, кореляційний та дисперсійний аналізи).

Наукова новизна одержаних результатів.

Доведені наукові дані щодо виявлення окремих ланок патогенезу нефролітіазу у пацієнтів з супутнім ЦД 2-го типу, які проявилися у вигляді порушень метаболічних, мінеральних та гормональних процесів, що частіше та виразніше спостерігаються при єдиній нирці.

Вперше визначена інформативна значимість виявлених, безпосередньо обумовлюючих несприятливий характер перебігу нефролітіазу у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу, факторів в аспекті встановлення ймовірного їх впливу на результат лікування.

Обґрунтована доцільність розширення стандартного комплексу обстеження хворих на нефролітіаз єдиної нирки із супутнім ЦД 2-го типу визначенням в плазмі крові концентрацій вітаміну D, паратгормону, іонізованого кальцію, фосфору та обов'язковим дослідженням ниркового кровотоку.

Обґрунтовано принцип розподілу пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки та супутнім ЦД 2-го типу на три групи ризику, суть якого полягає у виявленні наявних факторів несприятливого перебігу поєднаної патології, що став основою запропонованої прогностичної таблиці, як інструменту

об'єктивного підходу до персоніфікованого вибору тактики лікування і моніторингу за його ефективністю.

Обґрунтовано концепцію тактики ведення хворих із нефролітіазом єдиної нирки, які мають ЦД 2-го типу, базовими елементами якої стали уточнені механізми розвитку характерних порушень перебігу поєднаних патологій, об'єктивізовані підходи їхнього виявлення та вибору оптимального варіанту удосконалених схем лікування, реалізація яких потребує міждисциплінарного підходу.

Практичне значення отриманих результатів.

Дана об'єктивізована інформативна оцінка виявленим 20 факторам та їх 53 ознакам, що дозволило обґрунтовано виділити три групи ризику перебігу нефролітіазу у хворих із супутнім цукровим діабетом 2-го типу, як інструменту прийняття рішень щодо тактики ведення зазначеного контингенту.

Обґрунтована удосконалена схема лікування хворих із нефролітіазом та супутнім ЦД 2-го типу, що відрізняється персоніфікованим підходом до вибору її курсу за тривалістю та дозуванням лікарських засобів, що підпорядковується результатам показників обстеження, а також тим, що до його процесу повинні залучатись урологи, ендокринологи, лікарі загальної практики/сімейні лікарі.

Доведена необхідність розширення комплексного обстеження хворих із нефролітіазом та цукровим діабетом 2-го типу дослідженням концентрації вітаміну D, стану ниркового кровотоку, обов'язковою консультацією ендокринолога за умов підвищеного рівня паратгормону та порушення показників мінерального обміну.

Особистий внесок здобувача. Ідея напряму дисертаційної роботи запропонована науковим керівником, разом з яким автором визначені гіпотеза, мета та завдання дослідження. Автором особисто проведено інформаційний пошук, проаналізована література за обраною тематикою, написаний огляд літератури, власноручно проведено обстеження хворих згідно з програмою дослідження, їх первинна обробка, сформовані групи. Дисертантом самостійно здійснено статистичну обробку та науковий аналіз отриманих результатів, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки і практичні рекомендації, забезпечено впровадження результатів дослідження у клінічну практику, підготовлено матеріали до публікацій, доповідей на наукових форумах різного рівня. У публікаціях зі співавторами за темою дослідження участь автора була провідною. Дисертація є самостійним науковим дослідженням здобувача.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і матеріали дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені у доповідях на науково-практичних конференціях: «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (8-9 жовтня 2015 р., м. Дніпро, Україна,); Конгрес асоціації урологів України (21-23 жовтня 2016 р., м. Київ, Україна); Конгрес асоціації урологів України (14-16 червня 2018 р.,

м. Київ, Україна); «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (4-5 жовтня 2018 р., м. Дніпро, Україна); Конгрес асоціації урологів України (13-15 червня 2019 р., м. Київ, Україна); «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (3-4 жовтня 2019 р., м. Дніпро, Україна).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 друкованих наукових праць, з них 6 статей у фахових виданнях України, які рекомендовані для публікації результатів дисертаційних робіт (в тому числі 5 статей у журналах, що відносяться до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття у зарубіжному виданні, 2 тези у наукових збірниках, матеріалах конференцій та конгресів.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 152 сторінках машинописного тексту. Складається із анотації, вступу, 6 розділів власних досліджень, узагальнення результатів роботи, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел (включає 185 найменувань, із яких 116 латиницею та 69 кирилицею). Робота ілюстрована 33 таблицями та 13 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Базами дослідження були ДУ «Інститут урології НАМН України» та Київський міський клінічний ендокринологічний центр. Період вивчення становив 2012–2018 роки. Генеральну сукупність склало 194 чоловік. Дослідження носило ретроспективний та проспективний характер. Перше представлене типологічною вибіркою 109 історій хвороб пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки після нефректомії (31) та однобічним процесом (78), які мали ЦД 2-го типу. Критеріями виключення другої складової були: обструкція верхніх сечових шляхів, загострення пієлонефриту, наявність ЦД та хронічної хвороби нирок 4 і 5 стадій. Відповідно до задач дослідження та особливостей первинного клінічного матеріалу було сформовано 5 наступних груп.

Перша представлена 31 пацієнтом із нефролітіазом єдиної нирки після нефректомії, переважно (58,1%) з приводу СКХ, та супутнім ЦД 2-го типу. Середній вік їх становив $57,3 \pm 11,9$ років, за статтю: жінок – 23 (74,2%), чоловіків – 8 (25,8%).

До другої – увійшло 78 пацієнтів віком $59,7 \pm 10,4$ років, із однобічним нефролітіазом та ЦД 2-го типу, із яких 53 (67,9%) та 25 (32,1%) було жінок та чоловіків відповідно.

Третя група складалась із 47 хворих на нефролітіаз єдиної нирки без супутнього ЦД 2-го типу. Причиною видалення контрлатеральної була у 66,0% СКХ. Вік дорівнював $52,6 \pm 12,1$ років, жінок та чоловіків серед них було 31 (65,9%) та 16 (34,1%) відповідно.

Четверта – включала 18 пацієнтів віком $52,7 \pm 8,3$ років із єдиною умовно здоровою ниркою, що залишилась після нефректомії іншої, виконаної до 1 року. Жінок було 11 (61,1%), чоловіків – 7 (38,9%).

До п'ятої групи увійшло 20 практично здорових осіб із 11 жінок (55,0%) та 9 чоловіків – (45,0%) у віці $50,7 \pm 11,3$ років.

В процесі подальшого порівняльного аналізу перші дві групи сприймалися як основні, що виділяло їх наявністю супутнього ЦД 2-го типу, дві інші (3 та 4) – віднесені до груп порівняння, хворі яких, будучи подібними за патологією, не мали ЦД 2-го типу. П'ята – була групою контролю і використовувалась для визначення окремих унормованих показників для оцінки результатів досліджень.

З метою опрацювання первинного матеріалу була розроблена спеціальна карта, до складу якої, окрім паспортної частини, увійшли анамнестичні та антропометричні дані, результати стандартних та спеціальних методів обстеження, що доповнювались інформацією із амбулаторних карт та безпосереднього динамічного активного спостереження.

При зборі анамнезу звертали увагу на: тривалість сечокам'яної хвороби, цукрового діабету, строки та причини нефректомії. Враховувались – маса тіла (кг), зріст (см), індекс маси тіла (ІМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$). Об'єм лабораторних досліджень включав: загальний аналіз крові та сечі, біохімічні показники крові – креатинін, сечовина, сечова кислота, глюкоза крові, глікозильований гемоглобін (HbA1c), паратгормон (ПТГ), рівень іонізованого кальцію, фосфору, вміст вітаміну D. За загальним аналізом крові визначались гемоглобін, кількість еритроцитів, тромбоцитів, величина кольорового показника і швидкість осідання еритроцитів; лейкоцитарна формула. Загальний аналіз сечі передбачав визначення кольору, прозорості, питомої ваги, рН, наявності білка, цукру, лейкоцитів, еритроцитів, епітеліальних клітин, бактеріурії та мікроскопію осаду. Концентрацію креатиніну та фосфору у сироватці крові визначали колориметричним методом, вміст сечовини – спектрофотометричним, а глікозильованого гемоглобіну методом вископродуктивної рідинної хроматографії. Вищенаведені дослідження здійснювали на фотометричному біохімічному аналізаторі «Star Dust MC15» (Іспанія). Концентрацію ПТГ у сироватці крові досліджували методом хемілюмінесцентного аналізу, вміст кальцію іонізованого у сироватці крові іоноселективним методом, концентрацію вітаміну D – методом твердофазного імуноферментного аналізу на імунохемілюмінесцентному аналізаторі «ADVIA Centaur» фірми Siemens (Німеччина). Вивчали добову сечу та показники плазми крові пацієнтів для виконання аналізу транспорту солей. Кальцій, фосфор та оксалати сечі визначали методом колориметрії. Для визначення рН сечі застосовували іонселективний метод. Для оцінки функціонального стану нирки визначали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Для її розрахунку використовувалась формула Cockcroft - Gault. Дане рівняння представлено формулою: $\text{рШКФ (мл/хв)} = (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} \times (1,23 \text{ для чоловіків або } 1,05 \text{ для жінок}) / \text{креатинін крові}$.

Із інструментальних методів були задіяні – УЗД, динамічна реносцинтиграфія, рентгенографія, при необхідності виконувалась спектральна комп'ютерна томографія, ЕКГ.

УЗД виконували на апаратах «Aplio XG» (TOSHIBA, Японія) та «Xario 500» (TOSHIBA, Японія) з використанням конвексного мультичастотного датчика 1,9–6,0 МГц. Динамічна реносцинтиграфія (ДРСГ) виконувалась на кафедрі радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Дослідження проводили на гамма-камері ОФЕКТ-1 з використанням комп'ютерного забезпечення Spect Work (Україна).

Склад конкрементів визначався у відділі ендоскопічної урології та літотрипсії ДУ «Інститут урології НАМН України». Спектральний їх аналіз здійснювався на дифрактометрі рентгенологічному загального призначення – апараті ДРОН-2 та в камерах РКД-57, з випромінюванням Fe (α , β) (30 кВ, 5 мА) після попереднього подрібнення конкременту, на спектрометрі UR-20 фірми Карл Цейс (Німеччина) із застосуванням стандартної методики таблетування з бромідом калію (1 мг каменю на 150 мг броміду калію).

Виявлені несприятливі фактори перебігу СКХ при супутньому ЦД 2-го типу піддавались оцінці. Для визначення прогностичної значущості кожного застосовували методику, що була запропонована О.П. Мінцером та ґрунтується на критерії Ст'юдента. Основу її складає порівняння частоти несприятливого перебігу у пацієнтів при наявності показника, що досліджується, із середньою частотою несприятливого перебігу серед усіх хворих, що обстежені на той же показник. Для визначення впливу факторів на перебіг СКХ у пацієнтів з ЦД 2-го типу розраховували показник відношення шансів (OR) та відповідно його 95% довірчий інтервал (95% CI).

Дослідженням передбачене покращення якості лікування хворих на нефролітіаз єдиної нирки, ускладнений ЦД 2-го типу. За його результатами стало можливим обґрунтувати удосконалену комплексну схему і запропонувати доповнити стандартну вітаміном D, пентоксифіліном та альфаліпоевою кислотою. Вітамін D призначався у вигляді капсул (Олідетрим®, Polpharma, Польща), при дотриманні рекомендацій Holick M. [J. Clin. Endocrinology and Metabolism, 2011]. В їх основу покладено вміст вітаміну в плазмі хворого. Виявлялись наступні його значення: < 50 нмоль/л; 50-75 нмоль/л та > 75 нмоль/л. В залежності від них варіювати дози, частоту курсів прийому. Для покращення внутрішньониркового кровотоку та профілактики поглиблення діабетичної мікроангіопатії призначались пентоксифілін (Трентал®, Sanofi Ltd, Індія) 200 мг (2ампули) у вигляді внутрішньовенних інфузій і застосовування таблетованих форм – 100 мг, та альфаліпоева кислота (Еспа-ліпон®, Esparma, Німеччина). Альфаліпоева кислота застосовувалась також як внутрішньовенно – 600 мг (24 мл), а у подальшому призначали таблетовану форму – 600 мг.

Статистична обробка даних проводилась за допомогою пакетів «Microsoft Exell» та «StatSoft Statistica v10.0». Для перевірки гіпотези про

нормальний розподіл використовували одновибірковий тест Колмогорова-Смірнова. Кількісні ознаки визначали шляхом обчислення середніх значень. Для визначення відмінностей було використано критерій Стюдента (t), критерій згоди χ^2 Пірсона, точний критерій Фішера (F), використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Результати вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження, їх аналіз та обговорення. Отримані результати порівняльного аналізу анамнестичних даних засвідчили, що СКХ була у 1,5 рази тривалішою у пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки, перебіг якої ускладнений ЦД 2-го типу, ніж при однобічному процесі ($p=0,007$). Тоді як, серед останніх, які склали II групу, час дебюту ЦД 2-го типу передував у достовірній більшості (82% проти 49% серед I-ої групи; $\chi^2=12,603$, $p<0,001$). У 55 – 87,3% хворих причиною видалення контрлатеральної нирки були ускладнення у вигляді гнійного калькульозного пієлонефриту при множинних та коралоподібних конкрементах. Нефролітіаз в єдиній нирці діагностувався протягом року у 2 (7,0%) осіб та у 13 (42,0%) – 5 років. Однаковими за частотою були випадки вперше виявленого нефролітіазу, а саме у 16,1 % та 19,2% пацієнтів I та II груп відповідно.

За результатами кореляційного аналізу Пірсона у хворих перших двох груп, які мали цукровий діабет 2-го типу, виявлено прямий, середньої сили, зв'язок між тривалістю ЦД та СКХ ($r=+0,43$; $p<0,001$). Зазначене більшою мірою свідчить про коморбідність, що обтяжує стан хворих, особливо з огляду на їх віковий склад. Ступінь перебіг ЦД 2-го типу був тяжким у вірогідній більшості пацієнтів з однобічним нефролітіазом, ніж з єдиною ураженою ниркою (57 – 73,1% проти 14 – 43,7% відповідно; $\chi^2=8,528$, $p<0,01$), що логічно пов'язано з його тривалістю.

Важливими є відомості щодо цукрознижувальної терапії. Встановлено, що вдвічі більше пацієнтів I-ої групи, в порівнянні з II-ою, підтримують рівень цукру крові інсулінотерапією (16,2%), тоді як кожен четвертий (25,6%) хворий з останньої – комбінованим лікуванням, а саме: приймаючи інсулін та таблетовані гіпоглікемічні лікарські засоби (ЛЗ); $\chi^2=7,558$ ($p=0,023$). Звертає на себе увагу частота їхнього застосування у хворих з єдиною ниркою (80,6% проти 65,4% при двох нирках). Даний факт насторожує з точки зору метафілактики СКХ, оскільки відомо, що призначення деяких груп таблетованих цукрознижувальних ЛЗ пов'язано з підвищеним ризиком каменеутворення. При цьому, серед пацієнтів обох груп майже 59 % приймали препарати групи бігуанідів, зокрема метформін. Тоді як є доведеним, що він призводить до підкислення сечі, чим сприяє повторному каменеутворенню.

Варто також відмітити, що серед пацієнтів I-ої групи пієлонефрит у латентній фазі мав місце у 16 (51,6%) випадках та у 24 (30,8 %) – в II-й ($\chi^2=4,149$; $p=0,04$). За показником OR шанс розвитку пієлонефриту у осіб з єдиною ниркою становив 2,4 (95% ДІ; 1,03-5,63), тобто його ризик в I-й групі в 2,4 рази вищий, ніж у пацієнтів II-ої групи.

Про тяжкість пацієнтів з нефролітіазом єдиної нирки та ЦД 2-го типу свідчать також показники ШКФ. Вони були достовірно нижчими у більшості з них порівняно до осіб II-ої групи (77,4 % проти 53,8 % відповідно; $\chi^2=4,221$, $p=0,04$). До того ж більшим виявився й відсоток з гломерулярною гіперфільтрацією, що підтверджує високий ризик ймовірності швидкого зниження ренальної функції.

За результатами загального аналізу сечі різниця між I та II групами проявилася частотою гіпостенурії (35,5% та 16,7% відповідно; $\chi^2=4,575$; $p=0,033$), а також видом кристалурії – серед перших в осаді сечі превалювали оксалати (55%), тоді як в другій – солі сечової кислоти (68%); ($\chi^2=9,691$; $p=0,002$). Відмінність не простежувалась за рівнем протеїнурії ($\chi^2=3,547$; $p=0,31$) та реакцією сечі – у 97,2% із 109 пацієнтів вона була кислою.

При оцінці внутрішньониркової гемодинаміки та фільтраційно-екскреторної функції нирок проводився порівняльний аналіз відповідних показників, отриманих у пацієнтів з нефролітіазом єдиної нирки, які мали та не мали супутнього ЦД 2-го типу (21 та 23 пацієнтів I та III груп відповідно), та з умовно «здоровою» єдиною ниркою (18 хворих, IV група). За результатами показників непрямой реносцинтиграфії виявлена статистично значуща відмінність у часі артеріального та венозного кровотоку (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники непрямой ренангіографії у пацієнтів з єдиною ниркою
($\bar{X} \pm SD$)**

Показники	Група I (n=21)	Група III (n=23)	Група IV (n=18)
Час артеріального притоку (хв.)	12,0 $\pm$ 0,51 $p_1<0,01$; $p_3<0,05$	8,97 $\pm$ 0,31 $p_1<0,05$; $p_2<0,05$	6,74 $\pm$ 0,13
Час венозного відтоку (хв.)	15,2 $\pm$ 1,5 $p_1<0,01$; $p_3<0,05$	10,87 $\pm$ 0,97, $p_1<0,05$; $p_2<0,05$	8,87 $\pm$ 0,29

Примітка: p_1 – достовірність різниць відносно IV групи; p_2 – достовірність різниць відносно I групи; p_3 – достовірність різниць відносно III групи.

Максимального уповільнення з превалюванням венозного відтоку показники набули у пацієнтів з ЦД 2-го типу – 15,2 $\pm$ 1,5 проти 10,87 $\pm$ 0,97 у хворих III групи та 8,87 $\pm$ 0,29 – умовно «здорових». Варто вказати, що саме венозний кровоток більшою мірою страждає при єдиній нирці. Зазначене свідчить про внутрішньоклубочкову гіпертензію, що ймовірно пов'язана не тільки з гіпертрофічними в ній змінами, але й впливом гіперглікемії на капілярний плазмотік.

Усі показники фільтраційно-екскреторної функції єдиної нирки у пацієнтів з СКХ вірогідно відрізнялись від параметрів єдиної «здорової» нирки. Найбільші негативні зміни фільтраційних процесів спостерігались в I групі пацієнтів, перебіг нефролітіазу у яких супроводжувався ЦД 2-го типу.

Так, за даними E_{20} та $T_{\max}$ показники у них були в 1,5 рази нижчими та у 2 рази вищими відповідно до величин у пацієнтів із «здоровою» єдиною ниркою (IV група). До того ж виявлено, що вказані параметри були гіршими в I, ніж у III групі, тобто при ЦД 2-го типу. Зокрема, $T_{\max}$ РФП становив $9,3 \pm 0,6$ хв., тоді як в III групі – $6,6 \pm 0,3$ хв. Середнє значення показника $T_{1/2}$ відповідно $18,6 \pm 1,9$ та $15,0 \pm 1,3$ хв.; практично у кожного третього I групи показник був відсутнім. Максимальний період накопичення радіофармпрепарату у хворих з нефролітіазом єдиної нирки та супутнім ЦД 2-го типу був нижче у 1,5 рази відносно пацієнтів з умовно «здоровою» ниркою. Спостерігалось також достовірне зменшення ЕНП та уповільнення внутрішньониркового транспорту РФП. Разом з тим, статистично значущої відмінності показників КФ у хворих на СКХ із ЦД 2-го типу та без нього не було.

Таким чином, отримані дані свідчать, що, незважаючи на великий компенсаторний потенціал, притаманний єдиній нирці, при наявності в ній нефролітіазу виникає нирково-венна гіпертензія, збільшується внутрішньоклубочковий тиск і формується гіперфільтрація та гіперсекреція. У випадках наявності супутнього цукрового діабету ситуація ускладнюється. Нейро- та мікроангіопатії, що його супроводжують, сприяють підвищенню периферичного судинного опору в нирці, гломерулярній гіпертензії, погіршенню в ній кровообігу та клубочкової фільтрації. Як наслідок знижується фільтраційно-екскреторна функція нирок, що підтверджено збільшенням часу максимального накопичення РФП та зниження клубочкової фільтрації. У хворих з єдиною ниркою на тлі ЦД 2 типу в більшій мірі страждав венозний відтік, що свідчило про венозну недостатність в умовах гіпертрофічних змін в нирці, яку поглиблює розвиток діабетичної ангіопатії.

За результатами дослідження кальцій-фосфорного обміну у хворих на СКХ із супутнім ЦД 2-го типу спостерігалась пряма середньої сили кореляція вмісту вітаміну D та іонізованого кальцію ($r = -0,38$; $p < 0,01$) та обернена з паратгормоном ($r = -0,41$; $p < 0,01$). Тоді, як в групі контролю (без ЦД) виявлений лише обернений середньої сили зв'язок між вітаміном D та ПТГ ($r = -0,37$; $p = 0,03$), а також обернена кореляція останнього з вмістом кальцію іонізованого ($r = -0,36$; $p < 0,01$) та фосфору крові ($r = -0,33$; $p = 0,04$). Зазначене підтверджує зв'язок вітаміну D з вмістом кальцію саме у хворих із нефролітіазом. При його дефіциті підвищується рівень кальцію плазми крові. При цьому ніяких істотних відмінностей в параметрах сечі між досліджуваними групами не було виявлено, тоді, як відносно контролю, у пацієнтів з нефролітіазом та ЦД рівень кальцію та оксалатів сечі був вище. Так в I групі середній вміст кальцію сечі перевищував контроль на 43 % ($p < 0,01$), в II групі на 30% ($p < 0,05$) відповідно. Середній рівень вміст оксалатів в I групі був вище майже на 70% по відношенню до контрольної групи ($p < 0,01$), в II групі на 59% ($p < 0,01$).

В контексті зазначеного важливими є дані, що дефіцит вітаміну D був у 67,7% пацієнтів з єдиною ниркою та у 42,6% – з одnobічним нефролітіазом. Таким також є й факт, що у пацієнтів з уролітіазом і дефіцитом вітаміну D рівні ПТГ вищі, ніж у випадках з нормальним вмістом вітаміну D. Тобто можливо виникнення вторинного гіперпаратиреозу по причині саме дефіциту останнього.

При опрацюванні клінічних даних були виявлені фактори, які сприяють несприятливому перебігу СКХ на тлі ЦД. Їх виявилося 20, кожен з них мав по декілька ознак, в результаті всього було 53. Далі для оцінки їхньої впливовості залучався розрахунок відносного ризику – RR. Чим більше його величина, тим вона сильніша.

За результатами аналізу встановлено, що шанс несприятливого перебігу значно вище у хворих старше 50 років (RR=8,022; 95% ДІ 1,17-54,88), а також майже в 2,5 рази збільшується при тривалості СКХ більше 10 років (RR=2,38; 95% ДІ 1,44-3,96). При цьому звертає на себе увагу факт, що тривалість ЦД вже після 5 років збільшує ризики в 5,8 разів (RR=5,80; 95% ДІ 1,50-22,42). Суттєвими виявилися й показники пов'язані з його перебігом. Наявність ЦД 3 ступеню важкості підвищує ризик в 2 рази (RR=2,07; 95% ДІ 1,06-4,05), розвиток діабетичної ангіопатії 2 ступеню в 4,5 (RR=4,56; 95% ДІ 1,52-13,69). За наявності у хворих полінейропатії та ретинопатії ризики зростають в 6,4 та 4,1 рази відповідно (RR=6,4; 95% ДІ 1,65-24,83; RR=4,1; 95% ДІ 1,385-12,420). Зауважимо, що у випадках інсулінотерапії ризик був менше, як наслідок, на нашу думку, більш точної корекції глікемії. На відміну, при прийомі таблетованих цукрознижувальних лікарських засобів шанси несприятливого перебігу були в 3,5 рази більше (RR=3,57; 95% ДІ 1,201-10,621). Супутня артеріальна гіпертензія, загострення хронічного калькульозного пієлонефриту майже в 2 та 3 рази відповідно посилює ризики (RR=1,89; 95% ДІ 1,16-3,09; RR=3,04; 95% ДІ 1,17-3,04). Більше двох перенесених в минулому операцій з приводу СКХ ускладнює процес в 2,8 рази (RR=2,79; 95% ДІ 1,55-5,02). Вагомість ризику збільшується в 2,7 рази у хворих з єдиною ниркою (RR=2,65; 95% ДІ 1,65-4,24).

При оцінці результатів загального обстеження, достатньо вагомими (в 2 – 2,5 рази) виявилися ризики при наступних ознаках: кількість лейкоцитів в сечі більше 12 в полі зору (RR=1,94; 95% ДІ 1,18-3,18); гемоглобіні менше 120 г/л (RR=2,24; 95% ДІ 1,40-3,55) та наявності каменів нирок розміром 10 мм і більше (RR=2,28; 95% ДІ 1,35-3,83). Дещо меншим ризик виявився (в 1,7 рази) при показнику глюкози крові натще вище 8 ммоль/л (RR=1,72; 95% ДІ 1,05-2,84) та перевищенні рівня протеїнурії 0,066 г/л, (RR=1,69; 95% ДІ 1,02-2,84). Дуже важливим фактором несприятливого впливу на перебіг СКХ у хворих із супутнім ЦД 2 типу, виявився низький вміст вітаміну D, так при його дефіциті ризик збільшувався майже у 5 разів (RR=4,90; 95% ДІ 1,51-15,82). Відповідно й при підвищеному вмісту паратгормону в плазмі крові ризик також збільшується – в 3,5 рази (RR=3,51; 95% ДІ 1,30-9,41).

На наступному етапі здійснена математична обробка отриманих даних. В результаті якої факторам та їх ознакам, що мали статистично значущий вплив на несприятливий перебіг, була надана кількісна оцінка у вигляді балів (табл. 2).

Таблиця 2

Прогностична цінність клінічної інформації при прогнозуванні несприятливого перебігу СКХ на тлі ЦД 2-го типу.

№ п/з	Фактор	Ознака	К-ть спостережень	Сприятливий		Не сприятливий		Бал
				абс	%	абс	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Вік, роки	30-39	5	5	100,0	0	0,0	
		40-49	14	13	92,9	1	7,1	-3,5
		50-59	25	17	68,0	8	32,0	-0,4
		60-69	51	33	64,7	18	35,3	-0,1
		70 і більш	14	2	14,3	12	85,7	+4,8
		Всього	109	70	64,2	39	35,8	
2	Тривалість СКХ, роки	До 5	46	36	78,3	10	21,7	-1,9
		5-10	22	16	72,7	6	27,3	-0,8
		>10	41	18	43,9	23	56,1	+2,3
3	Тривалість ЦД, роки	До 5	26	24	92,3	2	7,7	-4,1
		5-10	41	28	68,3	13	31,7	-0,5
		>10	42	18	42,9	24	57,1	+2,4
4	Цукорознижувальна терапія	Інсулін	25	22	88,0	3	12,0	-3,0
		Таблетовані ЛЗ	84	48	57,1	36	42,9	+1,0
5	Ступінь тяжкості ЦД	2	38	30	78,9	8	21,1	-2,2
		3	71	40	56,3	31	43,7	+1,3
6	Ступінь ангіопатії	0	5	5	100,0	0	0,0	0
		1	25	22	88,0	3	12,0	-3,0
		2	79	43	54,4	36	45,6	+1,8
7	АТ систол., мм рт.ст.	≤ 140	70	51	72,9	19	27,1	-1,6
		>140	39	19	48,7	20	51,3	+1,9
8	Вміст сечовини, ммоль/л	До 8	89	64	71,9	25	28,1	-1,1
		≥ 8	20	6	30,0	14	70,0	+3,0
9	Нв, г/л	≥120	81	59	72,8	22	27,2	-1,3
		<120	28	11	39,3	17	60,7	+2,4
10	Лейкоцити сечі, в п/з	До 12	69	50	72,5	19	27,5	-1,5
		13-100	15	9	60,0	6	40,0	+0,3
		Все п/з	25	11	44,0	14	56,0	+1,8
11	Білок сечі, г/л	<0,033	47	35	74,5	12	25,5	-1,3
		0,033-0,066	12	8	66,7	4	33,3	-0,2
		0,067-1	46	26	56,6	20	43,5	+0,9
		>1	4	1	25,0	3	75,0	+1,8
12	Розмір каменю, мм	<5	54	39	72,2	15	27,8	-1,0
		5-10	21	12	57,1	9	42,9	+0,6
		11-20	21	15	71,4	6	28,6	-0,7
		>20	13	4	30,8	9	69,2	+2,5
13	Нирка	Єдина нирка	31	11	35,5	20	64,5	+3,0
		2 нирки	78	59	75,6	19	24,4	-1,7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	Характер пієлонефриту	ремісія	84	59	70,2	25	29,8	-0,9
		загострення	25	11	44,0	14	56,0	+1,8
15	Операції з приводу СКХ в анамнезі	0	35	28	80,0	7	20,0	-1,9
		1-2	52	33	63,5	19	36,5	+0,1
		Більше 2	22	9	40,9	13	59,1	+2,0
16	Глюкоза крові, ммоль/л	≤8	65	47	72,3	18	27,7	-1,1
		>8	44	23	52,3	21	47,7	+1,4
17	Супутня полінейропатія	немає	28	26	92,9	2	7,1	-4,3
		наявна	81	44	54,3	37	45,7	+1,4
18	Супутня ретинопатія	немає	28	25	89,3	3	10,7	-3,4
		наявна	81	45	55,6	36	44,4	+1,2
19	Вміст вітаміну D, нмоль/л	норма	20	16	80,0	4	20,0	-1,6
		недостатність	28	11	39,3	17	60,7	+1,4
		дефіцит	61	19	31,1	42	68,9	+2,4
20	Паратгормон, пг/мл	норма	88	67	76,1	21	23,9	-0,7
		>88	21	10	47,7	11	52,3	+1,6

Такий підхід дозволив за підсумуванням балів наявних ознак на момент обстеження у кожного пацієнта отримати узагальнюючий показник. За аналітико-синтетичним аналізом динамічного ряду розрахованих сумарних показників стало можливим виділення трьох ступенів ризику несприятливого перебігу нефролітіазу, яка стала інструментом для прийняття подальших дій, тобто була розроблена по суті прогностична таблиця, при супутньому ЦД 2-го типу (табл. 3).

Таблиця 3

Прогностична таблиця визначення ступеню ризику несприятливого перебігу СКХ у пацієнтів з супутнім цукровим діабетом 2-го типу

Ступені ризику	Сума балів	Кількість хворих	Перебіг захворювання			
			сприятливий		несприятливий	
			абс	%	абс	%
Низький	-3,1 >	67	61	91,0	6	9,0
Помірний	-3,0 – (+3,0)	30	23	76,7	7	23,3
Високий	+3,1 <	12	1	8,3	11	91,7

Як видно із табл. 3, кожний із ступенів мав конкретні межові значення сумарного показника. За таких умов обґрунтованим стає персоніфікований вибір тактики лікування зазначеної категорії хворих. Суть запропонованого способу полягає у розрахунку показника за сумою балів з подальшим визначенням за ним ступеня ризику перебігу захворювання згідно складеної таблиці. Крім того, за динамікою сумарного показника в процесі лікування можна оцінювати ефективність обраної схеми, більше того, здійснювати його корекцію, а по завершенню мониторити під час активного диспансерного спостереження, з тим, щоб своєчасно, при зміні величини показника

регулювати комплексну схему метафілактики нефролітіазу хворих з єдиною ниркою, які мають ЦД 2-го типу. Отриманий попередній досвід дозволяє прийти до висновку про доцільність такого принципу й у хворих з однобічним нефролітіазом та супутнім ЦД 2-го типу.

Стратегія персоніфікованого підходу до ведення хворих на нефролітіаз єдиної нирки, ускладнений ЦД 2-го типу, полягає у запобіганні рецидивування каменеутворення із виникненням ускладнень у вигляді запальних захворювань, прогресуванню ЦД 2-го типу з розвитком діабетичної нефропатії, що разом призводять до хронічної хвороби нирок IV – V стадії, що потребує замісної ниркової терапії і стає причиною смерті.

Реалізація її вирішується порядком дій, які приймаються на основі визначення групи несприятливого перебігу захворювання в кожному конкретному випадку. Керуючим інструментом для чого служить розроблена карта оцінки факторіальних ознак та прогностичної таблиці з виділенням високого, помірного і низького ризику. Відповідно до них пропонуються удосконалені стандартні комплексні схеми лікування. Послідовність, обсяг, тривалість додаткових лікарських засобів за ними подається на рис. 1.

Як видно, бажаною метою є досягнення низького ризику із нормалізацією вмісту вітаміну D. Така ситуація передбачає мінімізовану кількість наявних факторів ризику, деякі з них мають значення, однак відносяться до некерованих. При досягненні таких умов пацієнти потребують якісного, активного спостереження сімейними лікарями 1 раз на 3 місяця. У разі негативної зміни показників результатів обстеження, у перелік яких варто включати визначення вмісту вітаміну D, необхідною стає консультація уролога та ендокринолога. Із схеми видно, що за частотою, строками переходу пацієнта з однієї групи до другої можна оцінювати ефективність лікування, проводити вчасно його корегування і відслідковувати за станом здоров'я зазначеної категорії пацієнтів.

В результаті застосування запропонованої схеми в клінічній практиці були досягнуті наступні позитивні зміни. Вони проявилися вірогідним покращенням показників вуглеводного обміну: глюкоза крові зменшилась на 14% з $9,1 \pm 1,8$ до $7,8 \pm 0,9$ ммоль/л; вмісту гликозильованого гемоглобіну на 17% з $9,8 \pm 2,1$ до $7,5 \pm 1,6$ %. Виявлено статистично значуще зниження гіперурікемії на 23,4%, гіперекскреції оксалатів в 1,5 рази у порівнянні з вихідними даними. Майже у всіх пацієнтів (84%) нормалізувалась рН сечі (з $5,87 \pm 0,34$ до $6,34 \pm 0,89$). Контрольні дані динамічної нефросцинтиграфії свідчать, що у хворих на СКХ, обтяжену ЦД 2-го типу, було досягнуто покращення внутрішньониркової гемодинаміки та функціональних показників нирок. А саме: виявлено вірогідне ($p < 0,05$) підвищення ШКФ (майже на 9 мл/хв.), зниження показників $T_{\max}$ та $T_{1/2}$ в середньому на 20% у порівнянні до вихідних даних; відмічена тенденція до прискорення венозного відтоку (на 2,2 хв.) та артеріального притоку (на 1,5 хв.), що свідчить про покращення мікроциркуляції нирок, яке є важливим при супутній діабетичній хворобі нирок.

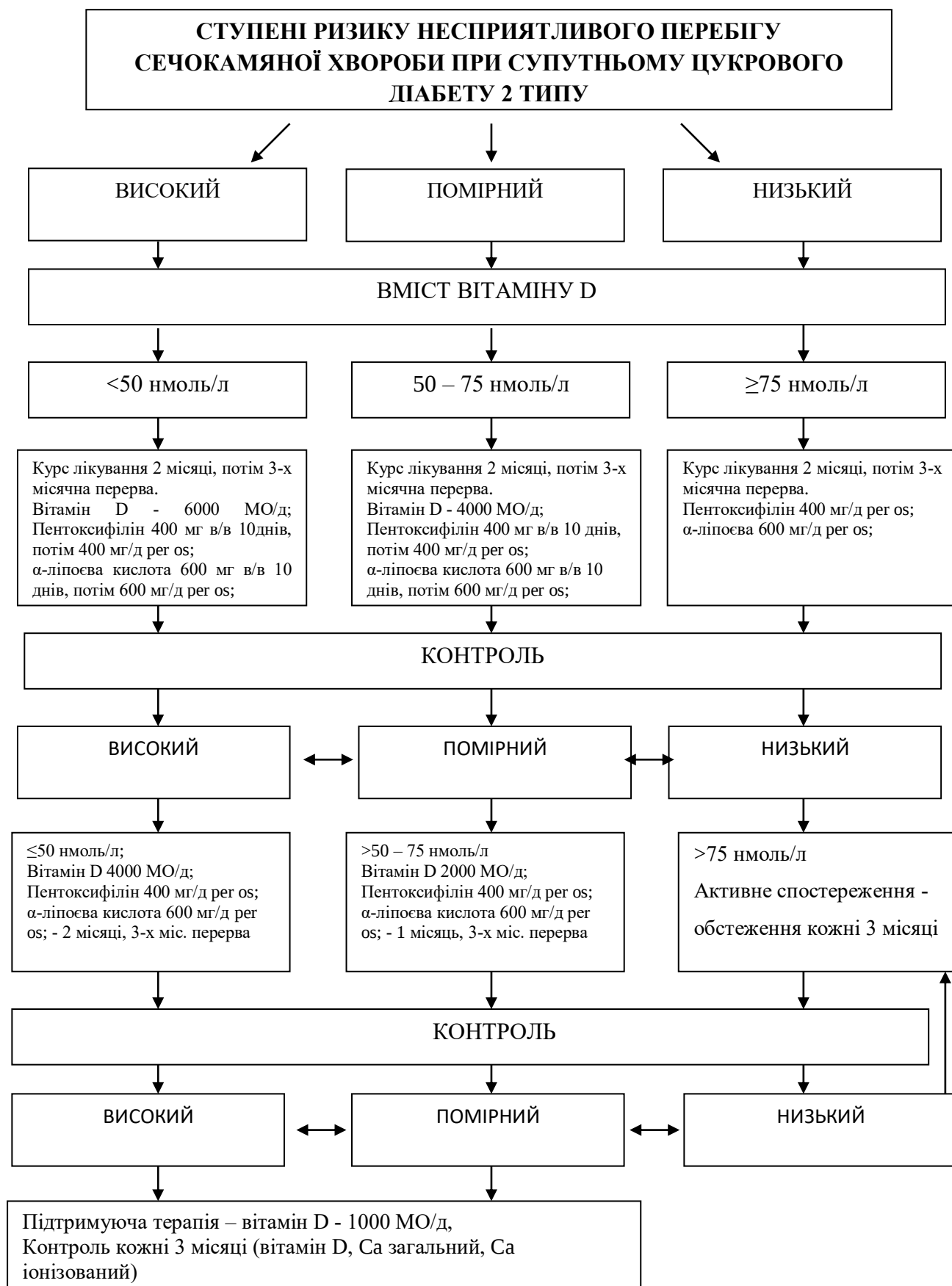


Рис. 1. Схема запропонованого персоніфікованого принципу удосконалення стандартного комплексного лікування хворих із нефролітіазом єдиної нирки, ускладненим цукровим діабетом 2-го типу.

Досягнуто також достовірне ($p<0,05$) збільшення вмісту вітаміну D в сироватці крові досліджуваних пацієнтів в середньому на 27%, зниження вмісту ПТГ у них майже на 19% - з 59,2 до 48,9 пг/мл ($p<0,05$). При цьому статистично значущих змін вмісту іонізованого кальцію та фосфору плазми крові у обстежених пацієнтів не було виявлено.

Таким чином, в результаті розроблено метод розмежування хворих на три групи ризику в залежності від виявлених факторів несприятливого перебігу поєднаних патологій, як інструменту об'єктивного підходу до персоніфікованого вибору тактики лікування і моніторингу за його ефективністю.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішена актуальна наукова задача – покращення якості медичної допомоги хворим на нефролітіаз єдиної нирки із супутнім цукровим діабетом 2-го типу шляхом удосконалення комплексної діагностики та схем лікування на основі вивчення особливостей функціонального стану нирки та окремих ланок патогенезу, що забезпечує упередження розвитку несприятливого перебігу поєднаних патологій, збереження ренальної функції та зменшенню повторного каменеутворення.

1. Визначено, що у хворих на нефролітіаз єдиної нирки та із одностороннім процесом із супутнім цукровим діабетом 2-го типу, при відсутності різниці за віком і статтю, виявлені особливості, що проявилися у більшості з них (70%) підвищеною масою тіла, а перші виділяються – переважно ожирінням 3 ступеня із частотою та вираженістю проявів метаболічного синдрому, удвічі більшою кількістю випадків артеріальної гіпертензії та загострення калькульозного пієлонефриту ($RR=2,5$ рази) на тлі достовірно тривалішого перебігу обох зазначених патологічних процесів.
2. Встановлено, що у достовірній більшості пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки та супутнім цукровим діабетом 2-го типу спостерігалось зниження функції нирки, ніж за таких умов при односторонньому процесі (77,4% проти 53,8%; $\chi^2=4,22$; $p=0,04$ відповідно), виразнішими були й її зміни: середні значення ШКФ ($59,6\pm 17,4$ та $79,5\pm 25,7$ мл/хв відповідно), показники реографії, зокрема T_{max} ($9,2\pm 1,1$ та $6,6\pm 0,3$ хв відповідно), частішою була й гломерулярна гіперфільтрація (16% та 11% відповідно), як предиктор прогресування ХХН.
3. Виявлено, що дефіцит вітаміну D спостерігався у достовірній більшості пацієнтів з нефролітіазом єдиної нирки, ніж одностороннім та супутнім цукровим діабетом 2-го типу (67,7% та 42,6% відповідно) і встановлено обернений кореляційний зв'язок його концентрації із іонізованим кальцієм плазми ($r = -0,38$; $p<0,01$), глюкозою крові ($r = -0,42$; $p<0,001$) і прямий із ШКФ ($r=0,51$; $p<0,001$), простежені також вищі рівні паратгормону при дефіциті вітаміну D ($85,28\pm 17,75$ проти $48,99\pm 25,40$ пг/мл у хворих з нормальним його рівнем).

4. Визначено, що у пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки та супутнім ЦД 2-го типу вірогідно вищою була концентрація паратгормону, ніж при однобічному процесі поєднаному із ЦД 2-го типу ($85,28 \pm 17,75$ проти $61,68 \pm 14,49$ пг/мл відповідно), яке узгоджувалось із порушенням мінерального обміну – більш високими показниками концентрації іонізованого кальцію ($1,22 \pm 0,12$ проти $1,16 \pm 0,08$ ммоль/л, відповідно) та фосфору плазми крові ($1,05 \pm 0,25$ проти $0,96 \pm 0,09$ ммоль/л, відповідно), що разом підтверджує несприятливий перебіг захворювання у даної категорії.
5. Виявлені фактори ризику та їх ознаки (18 та 36) несприятливого перебігу нефролітіазу при супутньому ЦД 2-го типу (в межах обумовленого програмою обстеження), встановлені значення відносного ризику кожного, визначена інформативна значимість (в балах) найбільш вагомих, на основі чого обґрунтовано виділення трьох груп з межовими значеннями сумарної оцінки кількості наявних факторів, як інструменту для об'єктивізації прийняття відповідних рішень щодо вибору лікування пацієнтів та моніторингу за його результатом.
6. Доведена доцільність розширення стандартних схем обстеження хворих із нефролітіазом та супутнім ЦД 2-го типу включенням до них визначення концентрації вітаміну D, паратгормону, обов'язковим вивченням кровотоку нирки та консультацією ендокринолога.
7. Запропоновано персоніфікований підхід до вибору схеми лікування хворих на нефролітіаз єдиної нирки із супутнім ЦД 2-го типу, які удосконалені включенням до стандартних вітаміну D та пентоксифіліну, і доведено, що при їх дотриманні збільшилось ШКФ в середньому із $72,8 \pm 11,4$ до $85,7 \pm 19,05$ мл/хв.; ($p < 0,05$) і майже в 1,5 рази знизилась гіперекскреції оксалатів та на 25% – гіперурікемія.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Диспансерне спостереження лікарем загальної практики/сімейним хворих з нефролітіазом та супутнім ЦД 2-го типу, особливо у разі єдиної нирки, повинно здійснюватись за рекомендаціями і призначеннями строків та об'єму дослідження сумісного консультування урологів та ендокринологів.
2. Рекомендовано розширення комплексу діагностичних обстежень хворих на нефролітіаз із супутнім ЦД 2-го типу визначенням концентрацій вітаміну D, паратгормону, обов'язковою динамічною ангіонефросцинтиграфією та консультацією ендокринолога на предмет виявлення гіперпаратиреозу.
3. Запропоновано таблицю із найбільш поширених та інформативно значимих факторів ризику несприятливого перебігу нефролітіазу із супутнім ЦД 2-го типу, що надасть можливість впливу на окремі з них дозволить уповільнити прогресування патологічних процесів.
4. Запропоновано виділення трьох груп ризику перебігу нефролітіазу у хворих із ЦД 2-го типу за сумою балів наявних факторів в кожному

конкретному випадку на момент обстеження, які служать ключовим інструментом при виборі тактики лікування та її корекції.

5. Запропоновано удосконалену схему комплексного лікування хворих на нефролітіаз із супутнім ЦД 2-го типу за рахунок розширення стандартної вітаміном D, пентоксифіліном та α -ліпоєвою кислотою.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

I. Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Возіанов СО, Бойко АІ, Губарь АО, Купрін ДІ, Мороз ОЛ, Леоненко АМ, Чумак НМ. Результати нефропротекції в осіб з уретеролітіазом єдиної нирки після контактної літотрипсії. Здоров'є мужчины. 2014;51(4):108-112.
2. Возіанов СО, Бойко АІ, Спиридоненко ВВ, Мороз ОЛ, Гурженко АЮ, Купрін ДІ, Шматюк ТІ, Чумак НМ. Оптимізація зменшення рецидивів пієлонефриту у осіб з уретеролітіазом єдиної нирки після контактної літотрипсії. Урологія. 2015;73(2):30-39.
3. Купрін ДІ, Бобрик МІ, Комісаренко ЮІ. Оцінка фільтраційно-екскреторної функції єдиної нирки у пацієнтів із сечокам'яною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(4):47-51.
4. Возіанов СО, Бойко АІ, Купрін ДІ. Зміна вмісту вітаміну D у осіб з кальцій-оксалатним нефролітіазом єдиної нирки. Фізіологічний журнал. 2018;64(6):85-90.
5. Возіанов СА, Бойко АІ, Купрін ДІ. Анализ дефицита витамина D у пациентов с мочекаменной болезнью единственной почки. Вестник кыргызско-российского славянского университета. 2018;18(9): 27-32.
6. Бойко АІ, Купрін ДІ. Профілактика ускладнень у пацієнтів із сечокам'яною хворобою на тлі цукрового діабету 2 типу після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії та контактної уретеролітотрипсії. Здоров'є мужчины. 2019; 68(1):35-38.
7. Купрін ДІ, Бойко АІ, Сайдакова НО, Губарь АО. Особливості перебігу сечокам'яної хвороби у хворих з єдиною ниркою та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Клінічна хірургія. 2019;86(5):68-71.

II. Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Возіанов СО, Бойко АІ, Купрін ДІ. Визначення вітаміну D у осіб з кальцій-оксалатним уролітіазом єдиної нирки. Мат-ли наук.-практ. конф.: Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології, 4-5 жовт. 2018, м. Дніпро. Урологія. 2018;86(3):119-120.

9. Купрін ДІ, Возіанов СО, Сайдакова НО, Бойко АІ. Особливості загального стану хворих з поєднаною патологією – сечокам'яною хворобою єдиної нирки та цукровим діабетом 2-го типу. Мат-ли Конгресу асоціації урологів України, 13-15 черв. 2019 р., м. Київ. Здоров'є мужчини. 2019;68(1):100.

АНОТАЦІЯ

Купрін Д.І. Стан ниркових функцій у осіб із сечокам'яною хворобою єдиної нирки на тлі цукрового діабету 2-го типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.06 – урологія. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. – Київ, 2020.

Дисертація присвячена покращенню якості надання медичної допомоги пацієнтам із нефролітіазом єдиної нирки та супутнім цукровим діабетом 2-го типу шляхом удосконалення комплексної діагностики та схеми стандартного лікування на основі вивчення функціонального стану нирки та окремих ланок патогенезу сечокам'яної хвороби.

Відповідно до програми дослідження було розроблено спеціальний комплекс клініко-лабораторних та інструментальних методів, націлених на виявлення особливостей змін функціонально-відновного стану єдиної нирки у зазначеної категорії пацієнтів. Він був доповнений вивченням показників метаболічного, мінерального та гормонального обмінів, а також факторів ризику несприятливого перебігу у них сечокам'яної хвороби при супутньому ЦД 2-го типу, із наступною оцінкою їх інформативної значущості. Виявлено 20 факторів та 53 їх ознаки, встановлені значення відносного ризику кожного, визначена інформативна значимість (в балах) найбільш вагомих, на основі чого обґрунтовано виділення трьох груп з межовими значеннями сумарної оцінки кількості наявних факторів, як інструменту для об'єктивізації прийняття відповідних рішень щодо вибору лікування пацієнтів та моніторингу за його результатом. Такий підхід став інструментом для об'єктивізації прийняття персоніфікованих рішень щодо вибору лікування пацієнтів та моніторингу за його результатом.

Запропоновано удосконалені схеми лікування хворих на нефролітіаз єдиної нирки із супутнім ЦД 2-го типу, за рахунок розширення стандартних включень до них вітаміну D, пентоксифіліну та α -ліпоєвої кислоти. Особливість доз, тривалість курсів підпорядковується визначеним групам ризику, а результативність підтверджується частотою переходу пацієнтів з однієї групи ризику в іншу за даними моніторингу.

Ключові слова: єдина нирка, нефролітіаз, цукровий діабет 2-го типу, мінеральний обмін, метаболічні порушення.

АННОТАЦИЯ

Куприн Д.И. Состояние почечных функций у лиц с мочекаменной болезнью единственной почки на фоне сахарного диабета 2-го типа. –

Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.06 - урология.

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика. - Киев, 2020.

Целью работы является улучшение качества оказания помощи пациентам с мочекаменной болезнью осложненной сахарным диабетом 2-го типа, путем усовершенствования комплексной диагностики и схемы лечения на основе изучения особенностей функционального состояния почки и отдельных звеньев патогенеза мочекаменной болезни.

Генеральную совокупность составило 194 человек. Исследование носило ретроспективный и проспективный характер. Был разработан специальный комплекс клинико-лабораторных и инструментальных методов нацеленных на изучение функционального состояния единственной почки у пациентов с нефролитиазом и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, исследовали показатели метаболического, минерального и гормонального обменов у этих больных. Также изучали факторы риска неблагоприятного течения мочекаменной болезни у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и определяли прогностическую значимость каждого фактора, оценивали их информативную значимость.

Анализировали особенности течения мочекаменной болезни у больных с единственной почкой в сравнении с односторонним нефролитиазом. У больных с нефролитиазом единственной почки в отличии от одностороннего процесса с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа выявлена большая выраженность проявлений метаболического синдрома, вдвое больше выявленных случаев артериальной гипертензии и обострения калькулезного пиелонефрита на фоне достоверно длительного течения обоих указанных патологических процессов. Большинство пациентов с нефролитиазом единственной почки и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа имели большее снижение функции почки, чем при таких условиях при одностороннем процессе, более выражены были и ее изменения: средние значения СКФ ($59,6 \pm 17,4$ мл/мин), показатели ренографии, чаще наблюдалась и гломерулярная гиперфилтрация.

При исследовании фосфорно-кальциевого обмена было выявлено, что дефицит витамина D наблюдался у достоверного большинства пациентов с нефролитиазом единственной почки, чем односторонним (67,7% та 42,6% соответственно) и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Также установлена обратная корреляционная связь его концентрации с

ионизированным кальцием плазмы, глюкозой крови и прямой с СКФ, прослежены также более высокие уровни паратгормона при дефиците витамина D ($85,28 \pm 17,75$ против $48,99 \pm 25,40$ пг/мл у пациентов с нормальным его уровнем). При этом у пациентов с нефролитиазом единственной почки и сопутствующим СД 2-го типа достоверно выше была концентрация паратгормона, чем при одностороннем процессе на фоне СД 2-го типа. Эти изменения отразились нарушением минерального обмена - более высокими показателями концентрации ионизированного кальция и фосфора плазмы крови, что вместе подтверждает неблагоприятное течение заболевания у данной категории пациентов. Выявлены факторы риска и их признаки (20 и 53 соответственно) неблагоприятного течения нефролитиаза при сопутствующем СД 2-го типа, после чего были установлены значения относительного риска каждого из них и определена информативная значимость (в баллах) наиболее весомых, на основе чего обосновано выделение трех групп с пограничными значениями суммарной оценки количества имеющихся факторов, как инструмента для объективизации принятия соответствующих решений при выборе лечения пациентов и мониторингования его результата.

На основании выявленных факторов риска, метаболических и минеральных нарушений, был предложен персонифицированный подход к выбору схемы лечения больных нефролитиазом единственной почки с сопутствующим СД 2-го типа, усовершенствованный включением в стандартные витамин D, пентоксифиллина и α -липоевой кислоты. Стратегия персонифицированного подхода, заключается в предотвращении повторного камнеобразования и возникновения воспалительных осложнений, прогрессированию СД 2-го типа с развитием диабетической нефропатии тяжелой степени. Реализация ее решается порядком действий, которые принимаются на основе определения группы неблагоприятного течения заболевания в каждом конкретном случае, инструментом для чего служит разработанная карта оценки факториальных признаков и прогностической таблицы с выделением высокого, умеренного и низкого риска.

В результате применения предложенной схемы в клинической практике были достигнуты положительные изменения в виде улучшения показателей углеводного обмена: снижения показателей гликозилированного гемоглобина на 17 %, гиперурикемии на 23,4%, гиперэкскреция оксалатов снизилась в 1,5 раза по сравнению с исходными данными. Достигнуто также достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания витамина D в сыворотке крови исследуемых пациентов в среднем на 27%, снижение содержания ПТГ у них почти на 19% - до $48,9$ пг/мл.

Ключевые слова: единственная почка, нефролитиаз, сахарный диабет 2-го типа, минеральный обмен, метаболические нарушения.

ANNOTATION

Kuprin D.I. The state of renal function in persons with solitary kidney urolithiasis on the background of type 2 diabetes mellitus. - Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 14.01.06 - urology. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education. – Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to improve the quality of medical care for with solitary kidney nephrolithiasis and concomitant type 2 diabetes mellitus by improving the comprehensive diagnosis and standard treatment regimen based on the study of functional state of kidney and individual steps in pathogenesis of urolithiasis.

In accordance with the research program, a special complex of clinical, laboratory and instrumental methods was developed to identify the features of changes in the functional and restorative state of solitary kidney in this category of patients. It was updated by studying the indicators of metabolic, mineral and hormonal metabolism, as well as risk factors for an unfavorable course of urolithiasis in them, followed by an assessment of their informative significance. In patients with urolithiasis of solitary kidney and a unilateral process with concomitant type 2 DM an increased severity of manifestations of the metabolic syndrome was observed. The severity was independent of age and/or sex. The number of cases of arterial hypertension and calculous pyelonephritis in the latent phase has doubled with a long course of both these pathological processes. It was proved that the majority of patients of the first group had decreased kidney function. There were also significant changes in functions: low mean GFR values, renography indicators in the form of prevalence of venous outflow, increased incidence of glomerular hyperfiltration, which is a predictor of CKD progression. It was revealed that vitamin D deficiency occurred in most patients with solitary kidney urolithiasis, rather than unilateral, with concomitant type 2 diabetes mellitus. There was a direct correlation between the level of parathyroid hormone and mineral metabolism disorder (higher levels of ionized calcium and phosphorus in blood plasma), which confirms the unfavorable course of the disease in this category. Risk factors and their signs, values of relative risk of each factor and informative importance (in points) of the most significant factors were identified. The data obtained became a presupposition for identifying three groups with borderline values according to the total assessment of the available factors at the time of the survey in each case. This approach has become a tool for making personalized decisions on the choice of patient treatment and monitoring its result.

Improved treatment regimens for patients with urolithiasis of solitary kidney with concomitant type 2 diabetes mellitus have been proposed, due to the extension of the standard regimes by the inclusion of vitamin D, pentoxifylline and α -lipoic acid. The specificity of doses and duration of the treatment courses correspond to

certain risk groups, and effectiveness is confirmed by the frequency of patients moving from one risk group to another according to monitoring data. A need for an interdisciplinary approach in the treatment of patients with urolithiasis of a solitary kidney and concomitant type 2 DM has been proven.

The tactics concept of treatment in patients with type 2 DM and solitary kidney nephrolithiasis was substantiated. Basic elements of the concept are updated development mechanisms of specific disorders of combined pathologies progress. Approaches to their identification and selection of the most suitable option of improved treatment regimens were objectified, the implementation of which requires an interdisciplinary approach. The interaction mechanisms between urologists and endocrinologists in case of decision making process for complex drug therapy, its correction and tactics for the treatment of hyperparathyroidism, as well as the timing and examination scope during dispensary supervision by family doctors have been developed.

A need of extending the standard complex of examination of patients with solitary kidney urolithiasis with concomitant type 2 DM by determining the concentrations of vitamin D, parathyroid hormone, obligatory examination of renal blood flow and consultation of an endocrinologist for the detection of hyperparathyroidism has been justified.

Key words: solitary kidney, nephrolithiasis, type 2 diabetes mellitus, mineral metabolism, metabolic disorders.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

HbA1c – глікозильований гемоглобін

RR – risk ratio (відносний ризик)

ДІ – довірчий інтервал

ДСРГ – динамічна реносцинтиграфія

ДХН – діабетична хвороба нирок

ЕНП – ефективний нирковий плазмобіг

ІМТ – індекс маси тіла

ЛЗ – лікарські засоби

НРАГ – непряма ренангіографія

ПТГ – паратиреоїдний гормон

РФП – радіофармпрепарат

ХХН – хронічна хвороба нирок

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ЦД – цукровий діабет