

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Черненко Дмитро Васильович

УДК 616.61 - 003.7-036-084-085

**КАЛЬЦІЙ-ОКСАЛАТНИЙ НЕФРОЛІТІАЗ.
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ЛІКУВАННЯ ТА
МЕТАФІЛАКТИКИ**

14.01.06 - урологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ - 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державній установі «Інститут урології НАМН України».

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України **Возіанов Сергій Олександрович**,
ДУ «Інститут урології НАМН України», директор.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Саричев Леонід Петрович**,
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична
стоматологічна академія» МОЗ України, завідувач кафедри урології з
судовою медициною;

доктор медичних наук, професор **Федорук Олександр Степанович**,
Буковинський державний медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри урології та анестезіології;

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

Захист дисертації відбудеться «_____»_____2020 р. о _____годині на
засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.615.01 при ДУ «Інститут урології
НАМН України», за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а.

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

Автореферат розісланий «_____»_____2020р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

к.мед.н., с.н.с.

Л.М. Старцева

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Лікування хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз є однією з важливих і складних проблем в урології. В Україні нефролітіаз посідає друге місце в структурі урологічних захворювань. Незважаючи на значні технічні досягнення в методах видалення конкрементів з сечовивідних шляхів, залишається проблема протирецидивного лікування.

Видалення конкременту не позбавляє хворого сечокам'яної хвороби, хворий переходить з «кам'яного» в «передкам'яний» стан. Кінцевий результат залежить від багатьох факторів: вибору методу видалення каменя, кількості інтраопераційних та післяопераційних ускладнень, ефективності лікування пієлонефриту, розробки та впровадження нової патогенетично обґрунтованої метафілактики.

Розповсюдженість сечокам'яної хвороби на Україні збільшується, поширеність захворювання становить 973.5 на 100 тис. населення [Ухаль М.І., Стасюк Т.В. 2007], кількість хворих сягає понад 160 тис. Левову частку складає кальцій-оксалатний нефролітіаз [до 80% - Пасечніков С., Шеремета Р. 2016 р.], щороку в Україні виконується понад 2000 нефректомій з приводу сечокам'яної хвороби. Частота рецидивування уролітіазу становить від 18% до 56% (в залежності від мінерального складу), при цьому оксалатний нефролітіаз в Україні складає до 60% [Дзюрак В.С., Возіанов С.О. 2004р.] та до 58% за світовими даними [Khan A. 2018].

Наявність гіпероксалурії і гіперкальційурії є основною передумовою для утворення кальцій-оксалатного нефролітіазу. Питання ендогенного утворення щавлевої кислоти – (первинна гіпероксалурія) пов'язана з порушенням функції печінки. Оксалурія – найбільш поширений симптом перебігу кальцій-оксалатного уролітіазу. На сьогодні встановлені основні види гіпероксалурії: первинні (генетичні) – дефіцит пероксисомальної печінкової АсАТ; дефіцит цитозольно-мітохондріального ферменту гліколат-тригідроксіпіруватредуктази; первинна кишкова гіперабсорбція оксалатів. Інші стани не пов'язані генетично, класифікуються, як вторинні (набуті). Первинні форми гіпероксалурії та гіперкальційурії не часті і складають 5-10%. Вторинні (набуті) форми гіпероксалурії та гіперкальційурії підлягають медикаментозному лікуванню метафілактичними заходами. В літературі має місце ряд публікацій по використанню в метафілактичному лікуванні медикаментозних препаратів при сечокам'яній хворобі з використанням ортофосфатів, аллопуринолу, цитратів, тіазидів.

Всі ці відомості носять не уніфікований, розрізнений характер, не встановлена їх ефективність, послідовність і результат лікування.

Тому важлива проблема в урології – протирецидивне лікування хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз потребує вивчення і розробки схем сучасної метафілактики, чим визначає високу актуальність вибраного напрямку дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут урології НАМН України» і є фрагментом планової науково-дослідної роботи: «Розробити нові

патогенетично обґрунтовані схеми протирецидивного лікування ідіопатичного кальцій-оксалатного нефролітіазу на основі вивчення особливостей його клінічного перебігу», (№ державної реєстрації: 0114U000097). Дисертант є співвиконавцем даної роботи. Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу (протокол №1 від 28.02.2020).

Мета дослідження: покращити якість надання спеціалізованої допомоги хворим на кальцій-оксалатний нефролітіаз на основі уточнення механізмів його розвитку, клінічних особливостей, як базових системного підходу до патогенетичного обґрунтування принципів диференціальної діагностики видів, з індивідуалізованим вибором методів корекції, пов'язаних з перебігом порушень та розробкою удосконалених комплексних схем протирецидивної терапії.

Завдання дослідження:

1. Характеризувати хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз за ендоскопічним методом видалення конкрементів.
2. Оцінити результати протирецидивного лікування хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз за стандартними методами.
3. Розробити проби для визначення варіантів гіперкальціурії та гіпероксалуриї.
4. Визначити типи гіперкальціурії та гіпероксалуриї у хворих на рецидивний кальцій-оксалатний нефролітіаз.
5. Виявити фактори ризику рецидивного кальцій-оксалатного каменеутворення.
6. Обґрунтувати удосконалені схеми комплексного метафілактичного лікування при абсорбтивному типі гіперкальціурії.
7. Обґрунтувати застосування тіазидної терапії в комплексній схемі метафілактики у випадках з гіпероксалуриєю.
8. Провести порівняльний аналіз показників факторів ризику кальцій-оксалатного каменеутворення в результаті впливу удосконалених схем метафілактики.
9. Вивчити відновний стан функції нирки за результатами запропонованих схем метафілактики.
10. Оцінити ефективність удосконалених методів метафілактики при різновидах кальцій-оксалатного нефролітіазу.

Предмет дослідження: фактори ризику виникнення та перебігу кальцій-оксалатного нефролітіазу, уточнення механізмів розвитку його видів, обмінні, гормональні метаболічні процеси, функціональний стан нирок, щільність та хімічний склад конкрементів.

Об'єкт дослідження: хворі на кальцій-оксалатний нефролітіаз.

Методи дослідження: біохімічні дослідження крові: кальцій (мурексидний метод), рівень сечової кислоти, оксалат (W.B.Jakoby), гликолат (H.V.Bergmeyer), цитрат. Біохімічні дослідження сечі: кальцій, оксалат, гликолат, сечова кислота, цитрат. Ультразвукові, рентгенологічні, радіоізотопні методи, комп'ютерна діагностика з виконанням денситометрії конкрементів. Цифровий матеріал оброблений статистичними методами.

Наукова новизна одержаних результатів. Дана оцінка виявленим особливостям результатів ендоскопічних методів видалення кальцій-оксалатних конкрементів в залежності від їх локалізації та щільності, з урахуванням перебігу захворювання, наявності ускладнень та супутньої патології, за якими обґрунтовано персоніфікований підхід вибору виду руйнівної енергії та принцип підготовки зазначеної категорії хворих до хірургічного лікування.

Обґрунтовано і запропоновано нову визначену патогенетично обґрунтовану концепцію протирецидивної довготривалої комплексної терапії кальцій-оксалатного нефролітіазу, базовою основою якої стали виявлені уточнення механізмів його розвитку.

Виявлені елементи патогенезу розвитку кальцій-оксалатного нефролітіазу, що пов'язані з обмінними процесами (метаболічним, гормональним, вітамінним), та характером абсорбції кальцію в кишківнику.

Обґрунтовані типи кальцій-оксалатного нефролітіазу з високим вмістом кальцію або оксалату в мінеральному складі, як стратегічної основи подальшого розвитку та удосконалення принципів надання спеціалізованої допомоги таким хворим з вибором оптимального варіанту хірургічного методу видалення конкременту та наступної тривалої протирецидивної терапії.

Розроблено патогенетично обумовлений принцип диференційної діагностики типів гіперкальціурії та гіпероксалурії за допомогою широко доступних лабораторних аналізів та запропонованих проб і тестів (низько кальцієва проба, тіазидна проба, тест з навантаженням кальцієм), а також складена покрокова послідовність дій їх практичного виконання.

Подальшого розвитку набуло вивчення факторів ризику розвитку рецидивного кальцій-оксалатного нефролітіазу, що безпосередньо стосується концентрації каменеутворюючих солей, метаболічних та гормональних процесів в організмі.

Удосконалено підхід до розробки та корекції комплексних схем довготривалого лікування, що спрямоване на уникнення рецидивів та ускладнень перебігу кальцій-оксалатного нефролітіазу, якому притаманний індивідуалізований характер, що підпорядковується: варіантом кальцієвого перебігу захворювання з високим вмістом кальцію в конкрементах та стійкій гіперкальціурії з рекомендаціями низькокальцієвої дієтометафілактики; при високих показниках гіпероксалурії та переважним вмістом оксалату у видалених сечових каменях – застосування тіазидної метафілактики та дієти без обмеження кальцію.

Практичне значення роботи. Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що вони є підставою для :

- розробки показань індивідуалізованого вибору методу ендоскопічного видалення кальцій-оксалатних конкрементів, ґрунтованого на особливостях виду руйнівної сили, характеру перебігу захворювання, його ускладнень та обтяжливих станів
- розробки та удосконалення системи лабораторних методів обстеження з метою диференційної діагностики типів кальцій-оксалатного нефролітіазу
- запропонування покрокової послідовності дій застосування існуючих та нових лабораторних проб та тестів для виявлення типів кальціурії та оксалурії

- уточнення факторів ризику виникнення рецидивів при кальцій-оксалатному нефролітіазі
- розробки персоніфікованих комплексних схем довготривалого протирецидивного лікування хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз, патогенетичним обґрунтуванням яких стала запропонована діагностика типів його перебігу

Особистий внесок здобувача. Здобувачеві належить вибір теми роботи. Спільно з науковим консультантом визначено напрями і дизайн досліджень, обґрунтування мети, завдань і способів їх вирішення. Автором особисто проведений патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури; ретроспективне вивчення матеріалів історій хвороб; всі оперативні втручання по видаленню конкрементів верхніх сечових шляхів; запропоновано алгоритм визначення типів гіперкальційурії; здійснено набір матеріалу й формування клінічних груп; проведена запропонована метафілактична терапія; вивчені результати базової та запропонованої метафілактичної терапії; оформлення первинної документації; створено комп'ютерні бази даних, здійснено статистичну обробку, проведено аналіз та наукове трактування результатів проведеної роботи, сформульовано висновки і практичні рекомендації. Автором самостійно написана й оформлена дисертація та автореферат. У наукових публікаціях, заявках та запропоновані винаходи, що виконано із співавторами, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок: власноруч виконані статистична обробка і оформлення статей. Дисертантом не використовувалися результати та ідеї співавторів публікацій. Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, виконано автором особисто.

Апробація результатів досліджень. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на наступних науково-практичних конференціях:

Українсько – Польський симпозіум урології з міжнародною участю - Україна; 4-6 травня 2007; Львів. Всеукраїнської наук.- практ. конф. : Актуальні питання урології; жовтень 23-24; 2008; Чернівці. Міжрегіональна наук.- практ. конференція: Актуальні питання сучасної урології, сексопатології та андрології; 2014 Жовтень 16-17; Яремче. Наук.- практ. конф. «Урології, андрології, нефрології» Харків. – 26-27 травня 2016р. Наук - практ. конф. присвяченій 100 річчя з дня заснування ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», сучасні методи діагностики, лікування в урології, андрології та онкоурології. – 28 жовтня 2016 м. Дніпро. ДУ «Інститут урології НАМН України» (Київ, 18 квітня 2014), конгресі «Всесвітній день нирки в Україні» (Київ, 13 березня 2008). Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні аспекти технологій в урології» (Київ, 22-23 березня 2012), міжнародній науково-практичній конференції «Новітні технології в урології та андрології» (Київ, 19-20 вересня 2013), «Актуальні питання сучасної сексології та андрології» (Київ, 19-20 травня 2016 та 17-18 травня 2018), науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікуванні в урології, андрології та онкоурології» (Дніпро, 8-9 жовтня 2015; 2-3 жовтня 2018; 3-4 жовтня 2019), конгресах Асоціації урологів України (Одеса, 16-18 вересня 2010; Трускавець, 17-18 жовтня

2013; Київ, 18-20 червня 2015; 21-23 квітня 2016; 15-17 червня 2017; 14-16 червня 2018; 13-15 червня 2019).

Публікації. Наукові результати, отримані дисертантом і викладені у даній роботі, опубліковані у 30 наукових працях, із них 21 стаття у профільних наукових журналах ліцензованих ДАК України, 9 тез, 4 патенти України.

Структура та обсяг дисертації. Структура та обсяг дисертації зумовлені метою й завданнями дослідження. Загальний обсяг дисертації – 262 сторінок, обсяг основного тексту – 232 сторінок. Робота складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, основної частини, списку використаних джерел. Основна частина дисертації містить вступ, огляд літератури, матеріал та методи дослідження, сім розділів із результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, загальні висновки та практичні рекомендації. Роботу ілюстровано 20 таблицями та 20 рисунками. Дисертацію викладено на 262 сторінках тексту. Список використаних джерел містить 269 найменувань, із них 81 кирилицею та 188 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводились у відділі сечокам'яної хвороби Державної установи «Інститут урології НАМН України» за період 2015-2019 роки, та базувалось на результатах комплексного обстеження та лікування 896 хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз. Всім хворим проведено повний цикл лікування: від топічної діагностики каменів верхніх сечових шляхів і їх хірургічного видалення до індивідуального підбору із впровадженням метафілактичних заходів та покроковим диспансерним лікуванням з довготривалим контролем перебігу кальцій-оксалатного нефролітіазу.

Видалення конкрементів у 896 хворих проведено малоінвазивними контактними методами: перкутанною нефолітотрипсією (ПНЛТ), уретеролітотрипсією (УРЛТ) та їх комбінацією. При цьому використані наступні методи дезінтеграції каменів: ультразвукова – 579 (64,6%) випадків; лазерна – 161 (17,9%) випадок; пневматична – 43 (4,7%) випадки. У 216 (24,1%) хворих камені знаходились в обох нирках, 543 (60,3%) хворих в одній нирці, у 87 (9,7%) випадках – аномально розвиненій нирці. Моніторинг вибору методу дезінтеграції та видалення каменів ВСШ: камені нирки: коралоподібні, множинні - 308 (47,4%), поодинокі- 113 (17,4%); камені сечоводів: в/з – 28 (16,5%), с/з – 76 (44,9%), н/з- 65 (38,5%). Застосовані види ПНЛТ: лазерна у 49 (7,5%) хворих, ультразвукова – 320 (49,2%) хворих, пневматична – 30 (4,6%) хворих. Застосовані види УРЛТ – лазерна (мисково-сечовідного сегмента та в/з сечоводів) 141 (21,7%) хворих, ультразвукова (с/з сечоводів) – 169 (26%) хворих, пневматична (н/з сечоводів) – 31(4,7%) хворий.

Ускладненнями вважалась гематурія, яка спостерігалась у 62 випадках (14%) хворих, перфорація наскрізь за межі порожнинної системи нирки у 12 (2,7%) хворих. Призначалось консервативне лікування – дренування нирки – нефростома, за необхідних умов стентування нирки, антибактеріальна терапія. Повторне втручання

через 1 місяць з гарним клінічним результатом. У 108 (41,2%) хворих відмічалось загострення хронічного калькульозного пієлонефриту та ХНН, котре вимагало комплексної інфузійної та антибактеріальної терапії. Явища пієлонефриту та ХНН купувались протягом 7-10 діб.

Всі видалені камені підлягали вивченню їх хімічного складу. В основі їх були кальцій моногідрат, та кальцій дигідрат з домішками сечової кислоти, або фосфатів. Співвідношення Са та Ох в складі каменів складало 43% з перевагою Са близько 60% і 57% з перевагою оксалату.

З 896 хворих, що були прооперовані в клініці, 246 хворих (II група порівняння) на кальцій-оксалатний нефролітіаз протягом трьох і більше років знаходились на метафілактичному лікуванні згідно протоколів МОЗ України до впровадження нової метафілактики хворі знаходились на диспансерному лікуванні і спостереженні. Встановлено, що гіперкальційурія спостерігалась у 43-45% хворих весь період, гіпероксалурія у 55-57% хворих, гіперурикурія – 68%, гіпоцитратурія у всіх хворих цієї групи. Підтверджено, що прогностично несприятливими факторами ризику розвитку рецидивного кальцій-оксалатного нефролітіазу є підвищення в сечі концентрації кальцію на 50-54%, рівня оксалатів на 55%, гліцерату на 64,8%, гіперурикурії на 48-62%, зниження інгібіторів кристалізації – цитрату на 22%. Дані результати вказують на невідповідність сучасним вимогам метафілактичного лікування, про що свідчить високий відсоток рецидивування впродовж трьох років (92 хворих з 246 і складає 37,5%) і вказує на необхідність розробки нових методів протирецидивного лікування.

Результати дослідження, їх аналіз та обговорення. При вивченні залежності функціонального стану нирок від виду хірургічного видалення каменів ВСШ, як фактору контролю ефективності метафілактики кальцій-оксалатного нефролітіазу з використанням РРГ, виявлено та підтверджено, що найменш травматичним методом руйнації конкрементів нирки є лазерна літотрипсія.

Доведено, що виконання пневматичної нефролітотрипсії визначається погіршенням процесів каналцевої фільтрації, для ультразвукової нефролітотрипсії характерна менш виражена негативна динаміка.

Визначено, що 80% СаОх уролітіазу супроводжувались інфекційно-запальним процесом різної інтенсивності, мали довготривалий перебіг, що впливало на функцію нирки, ускладнювало перебіг СКХ, сприяло рецидивному каменеутворенню. Ідентифікація збудників хронічного пієлонефриту проводилась протягом місяця перед початком метафілактичного лікування. Встановлена латентна фаза хронічного пієлонефриту – 461 хворий (51,5%), клінічної ремісії – 205 хворих (22,9%), загострення хронічного пієлонефриту – 230 хворих (22,9%). Запалення в нирках носило бактеріальний характер в 735 (82%) випадків. Найбільш частими монокультурами як в основній, так і в групі порівняння були виявлені *E.colli* у $30,0 \pm 1,7\%$ та $32,0 \pm 2,9\%$, *Enterobacter* у $10,0 \pm 1,1\%$ та $12,0 \pm 2,1\%$ відповідно. Найбільш частими мікстами в обох групах були *E.colli* + *Pseudomonas* + *St.aureus* + *Enterobacter*

та E.colli + Pseudomonas aureginosa + St.aureus. Дані мікробіологічного пейзажу використовувались при лікуванні хронічного пієлонефриту.

Проведена оцінка протирецидивного лікування хворих на CaOx нефролітіаз здійснена на основі ретроспективного аналізу 246 історій хвороб впродовж 3-х років активного спостереження. Хворі лікувались до періоду розробленої нової схеми метафілактики, та спорадично проходили лікування згідно вимог протоколів МОЗ України (№330 від 15-06-2007): збалансоване харчування, збільшення діурезу до 1.5-2.0 літрів, посилення рухової активності, контроль рН сечі, застосування рослинних зборів, тривала протизапальна терапія, вітамінотерапія (піридоксин), препарати магнію, цитратні суміші. Мали місце використання стабілізаторів гомеостазу кальцію (ескузан, АТФ).

Таблиця 1

Динаміка вмісту кристалоутворюючих солей в сечі хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз та частота рецидивів (n=246).

Показники	Кількість хворих			Унормовані величини	Роки спостереження		
	Абс.	%	m		1 рік	2 рік	3 рік
Гіпероксалу-рія	140	57,0	3,1	305.28 ±26.42	475.20 ±35.63	493.52 ±37.94	457.83 ±38.70
Гіперкальцій-урія	106	43,0	3,1	4.46 ±0.232	6.830 ±0.452*	7.060 ±0.582 *	6.720 ±0.426 *
Гіперурикурія	68	27.6	2,8	3,60 ±0,3	5.64 ±0.4 *	4.9 ±0.2 *	4,28 ±0,2 *
Кількість рецидивів	92	37.5	3,0	-	40 16.3±2,3**	24 9.8±1,8 *	28 11,4±2,0

Примітка: */ різниця достовірна відносно норми , $p < 0,05$

**/ показник достовірно вищий за інші, $p < 0,05$

Вивчена динаміка вмісту кристалоутворюючих солей в сечі хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз у хворих II групи (порівняння): середній показник рівня оксалату протягом 3-х років був вірогідно підвищеним і становив 475.20 ± 35.63 ; 493.52 ± 37.94 ; 457.83 ± 38.70 ммоль/л відповідно. Порівняно з нормою, рівень концентрації перевищував на 55.7% перший рік, на 61.7% - другий рік і на 50.0% - третій рік спостереження. Рівень кальцію перевищував на 53,1%, 58,3%, 50,8% відповідно. У 54% хворих групи порівняння встановлена гіперурикемія (n=133), як

результат метаболічних порушень: ожиріння III-IV ступеня у 40% хворих (n=98), цукровий діабет у 36% (n=88) хворих, гіпертонічна хвороба 50% (n=123) хворих, захворювання шлунково-кишкового тракту в 26% (n=64) хворих.

У II групі (n=246) хворих, відмічалось пересичення каменеутворюючими солями сечі: гіпероксалурия у 57%, гіперкальційурия – 43%, гіперурикурия – 27,6%, на фоні рецидивуючого хронічного пієлонефриту та гіперурикемії, що викликало порушення гемодинаміки нирки – ішемізацію капілярного русла, дисфункцію епітелію каналців нирки, альбумінурию та погіршувало перебіг кальцій-оксалатного уролітіазу. Доведено, що пересичений розчин сечі, в якому має місце гіпероксалурия в комплексі з сечовою кислотою і є пусковим механізмом утворення сольових комплексів, росту мікролітів, а надалі – формування CaOx нефролітіазу.

Основним доказом неефективності протирецидивного лікування групи ретроспективного аналізу (порівняння) з 246 хворих були 92 випадки (37.5%) рецидивів каменеутворення протягом трьох років. Встановлений високий відсоток рецидивування уролітіазу на першому році спостереження – 40 (16.3%) хворих, а також надалі постійне рецидивування протягом другого року – 24 (9.8%) хворих та 28 (11.4%) протягом третього року спостереження.

Стан гіперкальційурії визначався у разі екскреції Ca понад 300 мг на добу у чоловіків і 250 мг на добу у жінок. Стан гіпероксалурії – підвищена екскреція щавлевої кислоти з сечею понад 40 мг/добу. В результаті проведеного обстеження в роботі доведено, що із 896 обстежених випадків гіперкальційурия відмічалась у 385 (43%) хворих, гіпероксалурия – 511 (57%) хворих, гіперурикозурия – 609 (68%) хворих. Для вивчення основних факторів кальцій-оксалатного уролітіазу гіперкальційурії та гіпероксалурії нами були розроблені та запропоновані диференційно-діагностичні проби:

Низько кальцієва проба: хворим з гіперкальційуриею (6.830 ± 0.852 ммоль/л) протягом 3 діб призначалась низькокальцієва дієта (капустяно-картопляна), з проведенням аналізу добової сечі та крові на рівень кальцію і оксалатів до та після дієти. Показники гіперкальційурії нижче 6.01 ± 0.24 ммоль/л - діагностували абсорбтивну гіперкальційурию II типу, за умов гіперкальційурії 7.060 ± 0.982 ммоль/л і вище – гіперкальційурию I типу.

Тіазидна проба : хворим з показниками гіпероксалурії (493.52 ± 37.94 мкмоль/л), при нормі 305.28 ± 26.42 мкмоль/л, призначали тіазидні діуретики: трихлортіазид 4 мг/добу або хлорталідон 50 мг/добу протягом 5-7 днів з наступними лабораторними дослідженням по визначенню транспорту солей. Дія тіазидних діуретиків пов'язана з реабсорбцією Ca в дистальних каналцях, вирівнюванню рівня Ca в крові і цим зменшення абсорбції оксалату з кишківника, що в свою чергу, знижує гіпероксалурию. При контрольному обстеженні транспорт солей: зниження рівня гіпероксалурії до 40 мг/добу аргументувало встановлення діагнозу гіпероксалурії II типу (набута), при відсутності зниження рівня гіпероксалурії - гіпероксалурия I типу (вроджена).

Проба з навантаженням кальцієм : виконана у 650 хворих (групи I-A та I-B) призначався глюконат кальцію впродовж 3-х діб по 500 мг х 3 рази на добу (середня фізіологічна норма 1200-1400 мг). За результатами контрольних лабораторних тестів – транспорт солей до і після призначення кальцієвого навантаження, у разі виявлення зростання гіперкальційурії вище 6.30 ммоль/л отримувалось об'єктивне підтвердження наявності абсорбтивної гіпероксалурії II типу, при стабілізації чи тенденції до зниження гіпероксалурії шляхом зв'язування і нейтралізації в кишківнику оксалату кальцієм (зниження до 40-55 мг/добу), обґрунтовувалась необхідність призначення високо кальцієвої дієти в метафілактиці гіпероксалурії. Відповідно до типу виявленої гіперкальційурії та гіпероксалурії проводилась відповідна метафілактична терапія.

I тип абсорбтивної гіперкальційурії - 26 хворих ($4,0 \pm 0,7\%$), не коригується низько кальцієвою дієтою та відноситься до генетично-спадкових вад (тубулопатії).

II тип абсорбтивної гіперкальційурії- 279 хворих ($43,0 \pm 1,9\%$), низько кальцієва дієта значно знижує або нормалізує рівень гіперкальційурії.

I тип абсорбтивної гіпероксалурії - 18 хворих ($2,8 \pm 0,6\%$), спадково-генетичний станом, протікає в сукупності з гіперкальційурією I типу, розділити ці стани клінічно не є можливим.

II тип гіпероксалурії – вторинна, екзогенна гіпероксалурія. Проба з низько кальцієвою дієтою викликала незначне підвищення рівня гіпероксалурії, кальцієве навантаження викликало зниження рівня оксалатів в сечі максимально на 12% - 322 хворих ($49,5 \pm 1,9\%$).

Абсорбтивна гіперкальційурія III типу – 35 хворих ($5,4 \pm 0,9\%$). Втрата фосфатів нирками в результаті ферментативного дефіциту, знижувався рівень фосфатів в крові, активувався Вітамін Д, який стимулює абсорбцію фосфата в кишківнику і паралельно викликав гіперабсорбцію кальцію.

Ренальна гіперкальційурія - 27 осіб ($4,1 \pm 0,8\%$), порушення реабсорбції кальцію в ниркових каналцях, викликає вторинний гіперпаратіреоз. Рівень Са в крові при цьому залишався в нормі, втрата компенсувалась гіперабсорбцією з кишківника і кісткової тканини.

Резорбтивна гіперкальційурія - 25 хворих ($3,8 \pm 0,7\%$), виявлялась при первинному гіперпаратіреозі. Підвищена екскреція паратгормону при аденомі паращитовидної залози стимулювала реабсорбцію Са з кісткової тканини, стимулювала синтез вітаміну Д3, що сприяло гіперабсорбції Са з кишківника.

За результатами проведених досліджень та порівняльного і аналітико-синтетичного аналізів була розроблена та запропонована патогенетично обґрунтована послідовність дій по визначенню типів гіперкальційурії.

Таблиця 2

Принципи диференційної діагностики та корекції гіперкальційурії та гіпероксалурії

Тип гіперкристалурії	Екскреція Са після низько - Са дієти	Екскреція Ох після наванта- ження Са	Са / креа- тинін ≤ 0.11	Метафілактична корекція	Кількість хворих (n=650)		
					Абс.	%	m
Абсорбтивна гіперкальційурія – I тип	>6.2 мМ/г(ж) >7.5 мМ/г(ч)	Без змін	≤ 0.11	Тіазидні діуретики (трихлортіазид 4 мг/д)	26	4,0	0,7
Абсорбтивна гіперкальційурія – II тип	2.5-6.2 мМ/г(ж) 2.5-7.5 мМ/г(ч)	Показники підвищуються	≤ 0.11	Низько Са дієта	279	43	1,9
Абсорбтивна гіперкальційурія – III тип	>6.2 мМ/г(ж) >7.5 мМ/г(ч)	Без змін	>0.11	Ортофосфати: натрію фосфат - дипірідамол	35	5,4	0,9
Ренальна гіперкальційурія	>6.2 мМ/г(ж) >7.5 мМ/г(ч)	Тенденція до підвищення	>0.11	Тіазидні діуретики	27	4,1	0,8
Резорбтивна гіперкальційурія	>6.2 мМ/г(ж) >7.5 мМ/г(ч)	Без змін	>0.11	Резекція парашитовидних залоз, консультація ендокринолога	25	3,8	0,7
Нирковий каналцевий ацидоз	Без змін	Без змін	≥ 0.11	Цитратні суміші, тіазидні діуретики	4	0,6	0,3
Абсорбтивна гіпероксалурія I тип	-	Зниження не відбувається	≤ 0.11	Тіазидні діуретики (хлортіазид 4 мг/д), Vit B6-40 мг/д	18	2,8	0,6
Абсорбтивна гіпероксалурія II тип (набута)	-	Зниження до 40 мг/д	≥ 0.11	Тіазидні діуретики (хлортіазид 4 мг/д), Vit B6-40 мг/д	322	49,5	1,9

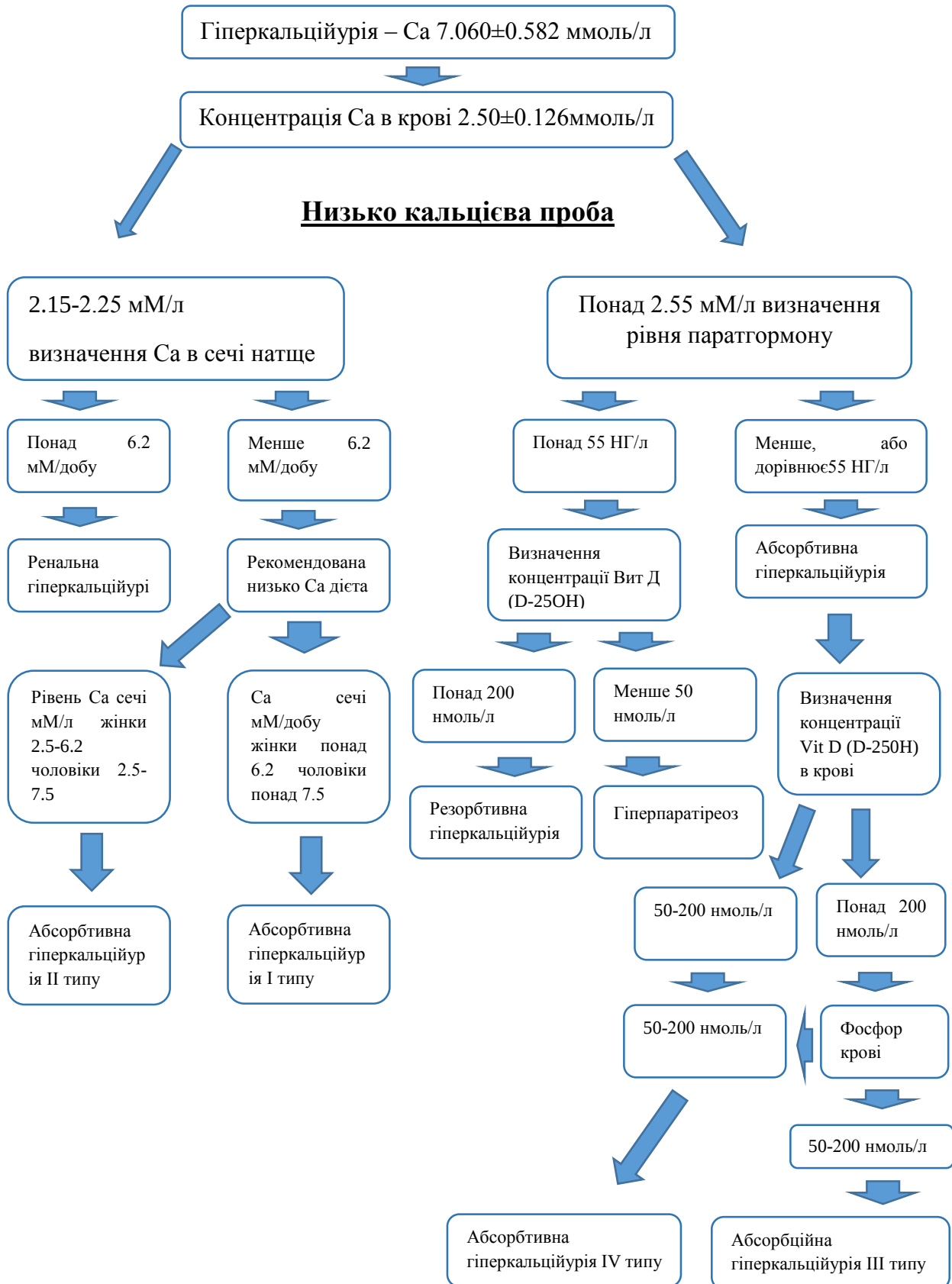


Рис. 1 Алгоритм визначення типів гіперкальційурії.

На основі аналізу та узагальнення отриманих даних була обґрунтована концепція метафілактики кальцій-оксалатного нефролітіазу. Основними положеннями її стали об'єктивізовано виділені два напрямки протирецидивного лікування: дієтометафілактика та тіазидна метафілактика.

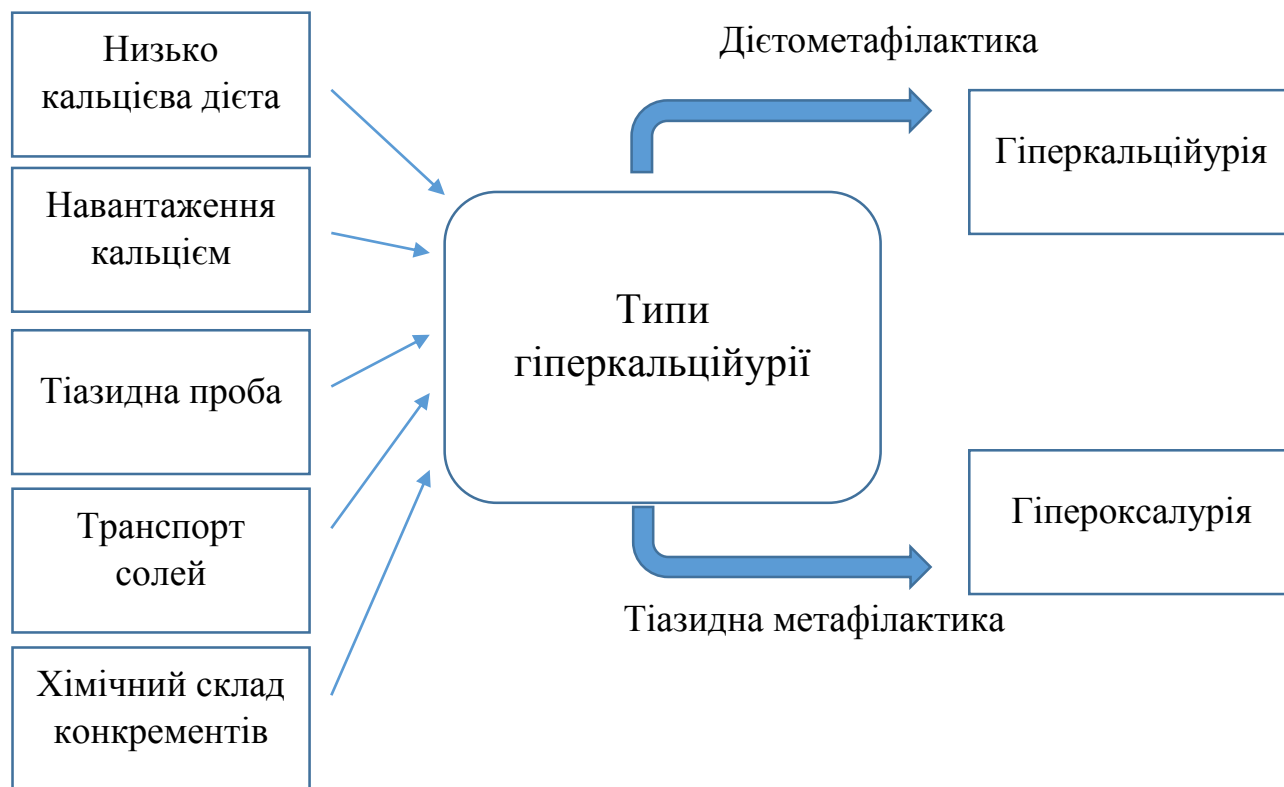


Рис. 2 Схема вибору протирецидивного лікування хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз.

Провідними критеріями вибору тактики ведення хворих на CaOx нефролітіаз під час виконання роботи вважали дані хімічного складу видалених конкрементів, дані лабораторних досліджень (рівень гіперкальційурії, гіпероксалурії, урікурії в добовій сечі (транспорт солей), клінічні запропоновані тести (проба з низько кальцієвою дієтою, проба з навантаженням кальцієм, тіазидна проба)).

Клінічно сформували 3 групи: I група – основна (650 хворих); II група - порівняння (246 хворих (ретроспективний аналіз)); III група - контрольна (50 здорових осіб). В свою чергу із основної I групи виділили дві клінічні групи: I-A - 279 хворих (з переважною кількістю катіонів Ca до 60% при обстеженні мінеральних проб) з гіперкальційурією та подальшою дієтометафілактикою; I-Б - 371 хворий (з переважною кількістю оксалату до 60% при обстеженні мінеральних проб) з гіпероксалурією та подальшою тіазидною метафілактикою.

Таблиця 3

Динаміка основних показників оцінки ефективності дієтометафілактики у хворих СаОх уролітіазом

Показники	Група (I-A) n=279						Група порівняння (II) (n=246)			група контролю n=50
	До метафілактики	3 міс	6 міс	1 рік	2 роки	3 роки	1 рік	2 роки	3 роки	
Цитрат крові ммоль/л	72.58 ± 3.04	75.49 ± 4.02	76.20 ± 2.06	81.58* ± 5.24Δ	80.96* ± 4.68Δ	82.31* ± 2.08Δ	-	-	-	82.31 ± 2.08
Цитрат сечі ммоль/л	408.73 ± 10.05	419.78 ± 9.08	467.27 ± 12.04*	466.20 ± 10.05*	495.65 ± 12.06*	503.14 ± 6.67*	389.21 ± 12.8	396.18 ± 8.14	402.10 ± 4.72	527.34 ± 6.62
Вміст Са в сечі	7.060 ± 0.582	6.720 ± 0.426	5.710 ± 0.304	5.090* ± 0.312	4.096* ± 0.240Δ	4.080* ± 0.235Δ	6.830 ± 0.452	7.060 ± 0.582	6.720 ± 0.426	4.460 ± 0.232
Вміст Са в крові (ммоль/л)	2.680 ± 0.126	2.490 ± 0.120	2.520 ± 0.136	2.223* ± 0.120	2.180* ± 0.127	2.160* ± 0.110	2.650 ± 0.132	2.680 ± 0.126	2.740 ± 0.142	2.24 ± 0.127
Вміст сечової кислоти крові (млмоль/л)	0.554 ± 0.078	0.42 ± 0.06	0.40* ± 0.07	0.38* ± 0.04	0.30* ± 0.05Δ	0.280* ± 0.64Δ	0.567 ± 0.07	0.549 ± 0.02	0.516 ± 0.08	Чол. 0.360 ±0,06 Жінки 0.320 ±0,07
Вміст сечової кислоти сечі (млмоль/л)	5.60 ± 0.9	5.0 ± 0.7	4.3 ± 0.5	3.9* ± 0.2	3.5* ± 0.4Δ	3.48* ± 0.2Δ	5.5 ± 1.2	5.3 ± 1.2	4.8 ± 2.0	3.5 ± 0.2
Вміст креатиніну в крові (ммоль/л)	98 ± 10.1	84.9 ± 8.2	78.9 ± 10.4	68.3* ± 6.8	72.0* ± 4.6	82* ± 2.2	103.8 ± 14.3	88.7 ± 12.9	92.9 ± 10.2	95-100 мкмоль/л
Сечовина крові ммоль/л	7.5 ± 2.4	6.2 Δ ± 2.0	5.7Δ ± 1.6	5.1Δ ± 1.6	6.2Δ ± 1.8	5.2Δ ± 1.5	7.3Δ ± 2.3	6.9Δ ± 2.6	5.6Δ ± 2.4	8±1, 6 ммоль/л

Примітка: */ - різниця достовірна відносно показників до лікування, $p < 0,05$ Δ/ - різниця не достовірна відносно унормованих величин, $p > 0,05$

Хворим групи I-A (n=279) запропонована дієтометафілактика, яка носила системний характер та включала комплексну терапію: 1) Дієта, постійно, з низьким вмістом кальцію. 2) Вітамін B6 (піридоксин) – 40.0 мг на добу – 3 місяці, надалі – 1 місяць перерва, курси повторювались протягом трьох років метафілактики, при необхідності можна продовжити надалі. 3) Фітопрепарат – Канефрон-Н по 2 пігулки тричі на добу протягом двох місяців, надалі місячний прийом раз на квартал. 4) При гіперурікемії та гіперурікурії – Аллопуринол 300 мг/добу, або Аллогексал 300 мг/добу чи Аденурик (40-80 мг). 5) Протизапальна та антибактеріальна терапія – згідно аналізів сечі та антибіотикограми. 6) Водний режим – стимуляція діурезу 1.5-2 літри на добу.

В процесі виконання роботи проведений системний ретельний аналіз показників Са, оксалату, сечової кислоти та цитрату в крові і сечі у всіх групах до призначення метафілактики та протягом трьох років.

Доведено, що в досліджуваній групі (I-A) середній рівень кальцію крові з 2.680 ± 1.26 ммоль/л через 3 місяці достовірно знизився до 2.430 ± 0.120 ммоль/л, 6 місяців – 2.520 ± 0.136 ммоль/л, через 1 рік показники прийшли до норми – 2.223 ± 0.120 ммоль/л, надалі залишались стабільними (2.180 ± 0.127 ммоль/л і 2.160 ± 0.110 ммоль/л на другому і третьому році спостереження відповідно). В групі порівняння (II – 246 хворих) стійка гіперкальціємія впродовж усіх трьох років активного нагляду, рівень гіперкальціємії був стабільно високим 7.060 ± 0.60 – 6.830 ± 0.52 ммоль/л у 45% хворих. Визначено, що динаміка змін рівня кальцію в сечі на фоні запропонованої комплексної метафілактики носила стабільний характер, що є важливим фактором протирецидивного лікування. Доведено, що показник вмісту кальцію в сечі в процесі протирецидивного лікування у основній групі (I-A) становив від 7.060 ± 0.582 до 4.096 ± 0.240 , через 6 місяців достовірно зменшився до 5.710 ± 0.304 , на другий рік нормалізувався і залишився таким 4.080 ± 0.235 ммоль/л.

Під час виконання роботи доведено, що комплексна низькокальцієва метафілактика призводить до збільшення цитратів в крові та сечі і посилює інгібіторну активності сечі до кристалізації солей. Рівень цитрату крові до лікування 72.58 ммоль/л, в процесі метафілактики вже в перший рік підвищився до 81.58 ± 5.24 ммоль/л та надалі залишався стабільним (норма 82.31 ± 2.08 ммоль/л). Вміст цитрату у сечі до лікування становив 408.73 ± 10.05 , та 466.20 ± 10.05 на перший рік, другий – 495.65 ± 12.06 , третій – 503.14 ± 6.67 ммоль/л (при нормі 527.34 ± 6.62 ммоль/л).

Цитрат реалізує свої інгібіторні властивості шляхом утворення комплексів з іонами Са і гальмування кристалізації кальція-оксалату. Утворені комплекси знижують рівень і концентрацію вільного кальцію і протистоять з'єднанню їх з оксалатами. Цитрат є інгібітором спонтанної преципітації Са і затримує накопичення його кристалів. Дисметаболичні зміни, пов'язані з порушенням метаболізму кальцію, оксалатів, сечової кислоти вважаються основними предикторами каменеутворення.

Доведено, що за умов наявності рівня сечової кислоти крові 0.554 ± 0.078 ммоль/л, сечі 4.28 ± 0.2 ммоль/л, концентрації кальцію сироватки крові 2.44 ± 0.18 ммоль/л, сечі 5.6 ± 0.91 ммоль/л, гіпоцитратурії 2.03 ± 0.2 ммоль/л, рН сечі 6.32 ± 0.2 , добовому діурезі 1.86 ± 0.30 ммоль/л метафілактична терапія має бути доповнена введенням урікостатика – Фебуксостат (Аденурик) 40-80 мг/добу протягом 2-3 місяців. При

контрольному обстеженні через 3 місяці і надалі 6 місяців, 12 місяців, 2 і 3 роки показники сечової кислоти в крові та сечі достовірно зменшилися через 3 місяці, через 6 місяців стабілізувались. В крові: 0.42 ± 0.06 , 0.4 ± 0.07 , 0.38 ± 0.04 , 0.30 ± 0.05 , 0.25 ± 0.04 ммоль/л, в сечі 5.0 ± 0.7 , 4.3 ± 0.5 , 3.9 ± 0.2 , 3.5 ± 0.4 , 3.48 ± 0.2 ммоль/л, відповідно. В разі виникнення урікурії протягом проведення метафілактики можливі варіанти її корекції. Окрім спеціальних обстежень та запропонованих проб, хворим під час метафілактичної терапії проводився контроль азотовидільної функції нирок, УЗД, при необхідності – рентгенологічні обстеження, загальний аналіз крові, глюкоза крові, загальний білок крові, печінкові проби, загальний аналіз сечі, посіви сечі на стерильність.

Хворим групи І-Б (371 хворий) після проведеної диференційної діагностики типів гіперкристалурії, урахування мінерального складу видаленого каменя, клінічних тестів була запропонована розроблена схема комплексної тіазидної метафілактики хворим з гіпероксалурією. До схеми входили: Хлортіазид 4 мг/добу, або хлорталідон 50 мг/добу (щоквартально); фітопрепарат Канефрон-Н 2 пігулки х 3 р/добу (щоквартально); Vit B6 (піридоксин) – 40 мг/добу – 1 місяць міжквартально; питний режим понад 2 літри на добу – постійно; урікостатик Аденирик (40-80 мг/добу) при гіперурикемії та гіперурикурії 1-2 місяці, при необхідності, повтори курсів лікування; дієтотерапія – кальцій вмісна дієта (постійно); протизапальна терапія ВСШ (за показами). Курс метафілактики проводилась поквартально, з місячною перервою.

В групу хворих для проведення тіазидної метафілактики включені хворі таких типів гіперкальціурії (згідно диференційної діагностики гіперкальціурії), котрі не підлягають дієтичній метафілактиці.

Таблиця 4

Розподіл хворих групи І-Б за типами гіперкальціурії

Типи гіперкристалурії	К-ть хворих n=371		
	Абс.	%	m
Абсорбтивний тип – гіперкальціурія І тип	12	3,2	0,9
Ренальна гіперкальціурія	12	3,2	0,9
Нирковий каналцевий ацидоз	4	1,1	0,5
Абсорбтивна гіпероксалурія – І тип	19	5,1	1,1
Абсорбтивна гіпероксалурія II тип	316	85,2	1,8*
Хворі, що переведені в тіазидну групу	8	2,1	0,5

Примітка: */ різниця достовірна відносно решти величин; $p < 0,05$

Призначення в метафілактиці тіазидних препаратів обґрунтовано дією тіазидних діуретиків, яка розділяється на гостру і хронічну. Гостра спрямована дією тіазидів на натрійурез шляхом інгібіції котранспортера NaCl в дистальних канальцях та стимулювання гострої реабсорбції іонів кальцію. Хронічна – проявляється шляхом корекції ниркового витоку кальцію і збільшення його реабсорбції в дистальних канальцях нирок, що попереджує гіпероксалурию та гіперкальціурію, нормалізує рівень кальцію в крові, зі зниженням кишкової реабсорбції оксалату. Механізм дії тіазидних діуретиків пов'язаний також зі зниженням кількості позаклітинної рідини, що призводить до збільшення реабсорбції натрію в проксимальних канальцях нефрону і підвищення реабсорбції кальцію.

При проведенні тіазидної комплексної метафілактики рівень оксалатів сечі реєструвались в процесі метафілактичної терапії протягом 3-х років, та в порівняльному аспекті з групою порівняння, в сечі до лікування - 493.52 ± 37.8 ммоль/л і вже через 3 місяці достовірно знижувався і на 1 рік становив 346.42 ± 22.20 , 2 рік - 338 ± 26.39 , 3 рік - 324.20 ± 26.37 ммоль/л. Таким чином зафіксовано зниження рівня оксалатів сечі на 43,6%, що наближається до показників норми. Рівень оксалату крові в процесі перебігу CaOx уrolітіазу не високий і становив у продовж лікування $22,49 \pm 1,58$ ммоль/л.

При проведенні тіазидної метафілактики встановлено значне покращення рівня цитрату в крові та сечі. Рівень цитрату крові до лікування 72.58 ± 8.04 ммоль/літр, в процесі метафілактики 3 місяці - 75.49 ± 4.02 , 6 місяців - 76.25 ± 2.06 , 1 рік - 81.58 ± 5.24 , 2 рік - 80.96 ± 4.68 , 3 рік - 82.317 ± 2.08 ммоль/л (при нормі 82.31 ± 2.08 ммоль/л). Вміст цитрату у сечі до та після лікування становить: 3 місяці - 408.73 ± 10.05 , 6 місяців - 419.78 ± 9.08 , 1 рік - 467.27 ± 12.04 , 2 рік - 466.20 ± 10.05 , 3 рік - 475.65 ± 12.06 ммоль/л (при нормі 527.34 ± 6.67 ммоль/л). При цьому утворюються розчинні комплекси з іонами Ca, та гальмується кристалізація нерозчинного кальція-оксалату. Проведена нова запропонована метафілактика з використанням персоніфікованого призначення діетометафілактики та тіазидних діуретиків призводить до збільшення цитратів в крові та сечі, що забезпечує посилення інгібіторної активності сечі до кристалізації солей.

В групі порівняння - II (246 осіб), період спостереження 3 роки (ретроспективний аналіз), відмічено високий вміст оксалатів сечі в порівнянні зі здоровими людьми на 50-61% : 1 рік 475.20 ± 35.63 , 2 рік – 493.52 ± 37.94 , 3 рік – 457.83 ± 38.70 ммоль/л. При цьому впродовж 3-х років спостереження відмічалась лише незначна тенденція зниження показників. Зазначене вказує на недостатню ефективність проведеного лікування і високий ризик рецидивного каменеутворення.

Рівень гліколату в сечі до лікування становив до 568 ± 42.3 мкмоль/л, протягом лікування (3 роки) спостерігалась чітка, стійка тенденція його наближення до норми $624,50 \pm 62,17$ мкмоль/л, що підкреслює ефективність запропонованої терапії.

Таблиця 4

Динаміка основних показників оцінки ефективності тіазидної метафілактики

Показники ммоль/л	Група I-B n=371 хворий						Група порівняння (група II) n=246			Здорові (III група) n=50 (%)
	До лікування	3 місяці	6 місяців	1 рік	2 роки	3 роки	1 рік (%)	2 роки (%)	3 роки (%)	
Вміст оксалату сечі	493.52±37.8	398.80± 20.64*	390.2± 20.04*	346.31± 22.20*Δ	338.01± 26.39*Δ	324.81± 26.37*Δ	475.20± 35.63 (155)	493.52± 37.94 (161.7)	457.83± 38.70 (150)	305± 26.42 (100)
Вміст гліколату крові ммоль/л	55.6±5.2Δ	58.6± 5.3Δ	57.7± 4.2Δ	58.2± 6.4Δ	58.8± 5.8Δ	58.6± 6.6Δ	52.6± 5.0 Δ (90.1)	49.2± 4.6 Δ (84.2)	55.6± 5.2 Δ (95.2)	58.40± 5.23 Δ (100)
Вміст гліколату сечі мкмоль/л	568±42.3Δ	552.0± 40.8Δ	562.7± 50.2Δ	585.4± 50.2Δ	579.6± 48.4Δ	610± 50.8Δ	568.4± 42.3Δ	552.0± 40Δ	562.7± 50.2Δ	624.50± 62.17
Вміст Са в сечі мкмоль/л	6.720±0.426	5.090± 0.312*	4.906± 0.110Δ*	4.480± 0.120*Δ	4.450± 0.18Δ*	4.39± 0.180Δ*	7.020± 0.421*	6.92± 0.220**	6.86± 0.68**	4.460± 0.186
Вміст Са в крові ммоль/л	2.740±0.126	2.520± 0.136	2.440± 0.142Δ	2.280± 0.127*Δ	2.180± 0.127*Δ	2.180± 0.122*Δ	2.680± 0.126**	2.740± 0.142**	2.650± 0.132**	2.24± 0.24
Рівень сечової кислоти в сечі	5.60±0.9	5.0± 0.7	4.3± 0.5Δ	3.9± 0.2Δ*	3.5± 0.4Δ*	3.48± 0.2Δ*	5.5± 1.2Δ	5.3± 1.2Δ	4.8± 2.0Δ	3.5-4.5
Рівень сечової кислоти крові	0.554±0.078	0.400± 0.06*	0.400± 0.07*	0.380± 0.04*	0.300± 0.05*	0.280± 0.64*	0.567± 0.07**	0.549± 0.02**	0.516± 0.08**	Чол. До 0.360 Жінки До 0.320
Цитрат крові ммоль/л	72.58±3.04	75.49±4.02	76.20±2.06	81.58±5.2 4*Δ	80.96 ± 4.68*Δ	82.31± 2.08*Δ	-	-	-	82.31± 2.08
Цитрат сечі ммоль/л	408.73±10.05	419.78±9.08	467.27± 12.04*	466.20± 10.05*	495.65± 12.06*Δ	503.14± 6.67Δ*	389.21± 12.8**	396.18± 8.14**	402.10± 4.72**	527.34± 6.62

Примітка: */ величини достовірно відрізняються відносно значень до лікування; $p < 0,05$
Δ/ величини не відрізняються від значень унормованих показників; $p > 0,05$
**/ величини статистично відрізняються від норми; $p < 0,05$.

Визначено, що вмісту кальцію у крові до лікування складав 2.740 ± 0.142 ммоль/л, через 6 місяців 2.440 ± 0.144 , 1 рік – 2.280 ± 0.129 , 2 роки – 2.180 ± 0.127 , 3 роки – 2.120 ± 0.122 ммоль/л. Вміст Са в сечі вже на 3 місяці знижувався з 6.720 ± 0.426 до 6.09 ± 0.312 , на 6 місяців – 4.906 ± 0.11 , 1 рік – 4.480 ± 0.120 , 2 роки – 4.450 ± 0.18 , 3 роки – 4.39 ± 0.180 мкмоль/л.

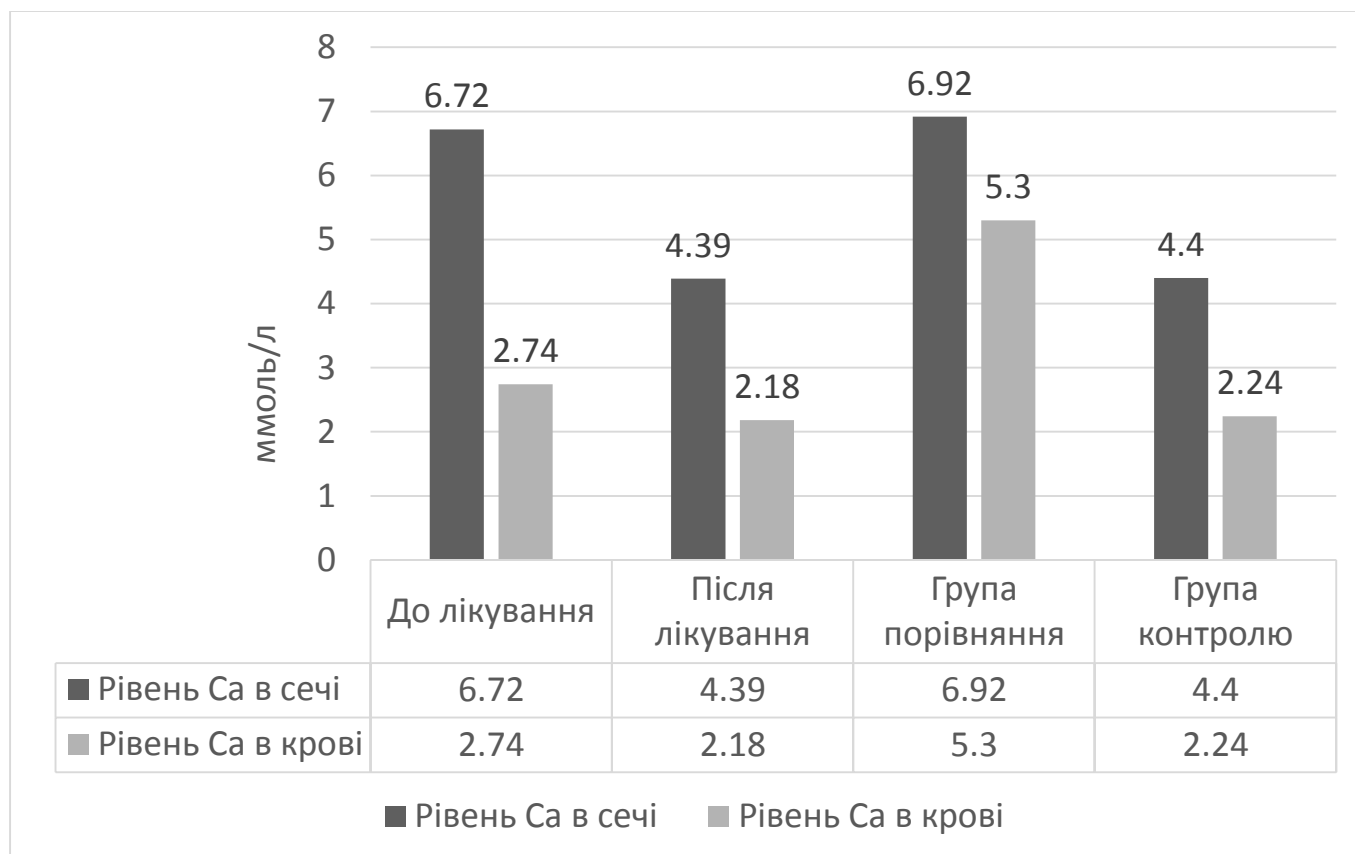


Рис. 3 Динаміка рівня Са в сечі та крові у хворих на СаОх уrolітіаз до та після лікування (після 3-х років метафілактики)

Встановлено, що при проведенні комплексної тіазидної метафілактики в групі І-Б у 46 (12.4%) хворих відмічалось зниження АТ на 20-30 мм рт.ст. За умов зміни графіку прийому тіазидів - перед сном, гіпотензивний ефект нівелювався. У 141 хворого (38%), що приймали тіазидні діуретики протягом 6-12 місяців визначалось зростання гіперурікемії та гіперурікурії.

Прийом препарату Аденурик дозволив знизити рівень сечової кислоти крові та сечі і призвести до стійкої її корекції протягом всього періоду спостереження. У 11 хворих (3,0%) на фоні безперервної метафілактичної тіазидної терапії протягом 6 місяців було виявлено брадикардію на фоні помірної гіпокаліємії ($3,3-3,4$ мЕкв/л), зазначене обумовило прийом препаратів калію. Місячна перерва в тіазидній терапії призводить до повного відновлення рівня калію крові. Наведені дані обґрунтували поквартальне призначення тіазидної метафілактики.

Під час проведеної роботи вивчено функціонально-відновний стан нирок у хворих кальцій-оксалатним уrolітіазом за допомогою проведеного радіоізотопного

обстеження з гіпураном J-131у 170 осіб: 50 (17.9%) хворих із групи I-A - дієтичної метафілактики, 50 (13.5%) хворих із групи I-B - тіазидної метафілактики, 50 (20%) хворих із групи II – порівняння, 20 (40%) здорових осіб – контрольна група. Встановлено, що у 53.3% обстежених РРГ хворих (n=80) показник T_{max} був знижений (10.88 ± 0.33 хв), а показник T_{1/2} мав обструктивний тип і дорівнював в цих групах 19.71 ± 1.52 хв (при нормі 8-10 хвилин).

Відмічалось також порушення ЕНПк до рівня 209.87 ± 23.14 (при нормі 260 мл/хв), ЕНПс – 366.57 ± 31.58 (при нормі 460-470 мл/хв) та показника сумарної очистки крові ПВ до $58.0 \pm 4.05\%$. Встановлено, що при проведенні метафілактичного лікування T_{max} достовірно знизився в групі I-A вже через 3 місяці (8.57 ± 0.79 хв до 6.57 ± 0.65 хв відповідно), нормалізувався після 6 місяців лікування – 5.04 ± 0.22 хв. Аналогічні дані отримані в групі I-B: 4.57 ± 0.79 хв на третьому місяці та 4.45 ± 0.85 хв на шостому місяці метафілактики (при нормі 3-5 хвилин).

В групі II (порівняння) показники мали незначну позитивну тенденцію (8.57 ± 0.79 хв початкові, 8.45 ± 0.65 хв на 3 місяці та 7.47 ± 0.63 хв на 6 місяці). T_{1/2} за умов наявності значного зниження (до 90%) відносно показників норми до лікування (19.71 ± 1.52 хв) при проведенні метафілактики в групах I-A та I-B через 3 місяці достовірно став меншим (12.06 ± 0.94 хв; 9.08 ± 0.66 хв), а через 6 місяців практично досягати норми (8.9 ± 1.64 хв; 9.04 ± 0.28 хв).

В групі II (порівняння) - залишалися високими весь термін - від 16.92 ± 1.80 хв до 18.64 ± 2.92 хв (при нормі 8-10 хвилин). Цей факт підтверджував значне погіршення процесів клубочкової фільтрації. ЕНП відносно початкових нормальних значень 466.57 ± 31.58 мл/хв, встановлено зниження на 22% у хворих I-A (n=50) та I-B (n=50) групи до метафілактичної терапії, надалі стабілізація до 3 місяців лікування до 450.68 ± 30.46 мл/хв з 440.22 ± 10.76 мл/хв.

Низький рівень ЕНПс мл/хв залишався в групі II. До лікування 304.45 ± 54.74 мл/хв, 380 ± 20.06 мл/хв на 3 місяці та 388.52 ± 14.26 мл/хв на 6 місяці спостереження. Низький нирковий плазмоток в групі порівняння протягом всього періоду спостереження.

Показники очищення крові Вінтера відносно початкових в групах I-A та I-B відновлюються до 3-х місяців метафілактики, до клінічної норми - 6 місяців лікування, становлять від $58.0 \pm 4.05\%$ (до лікування) та $52.88 \pm 4.02\%$ через 3 місяці, та $50.02 \pm 0.25\%$ через 6 місяців. В групі II (порівняння) показник Вінтера залишався підвищеним протягом спостереження (3 і 6 місяців) на рівні $58.0 \pm 3.25\%$ до $62.5 \pm 6.12\%$, що вказує на порушення секреторно-екскреторної функції нирок в групі II (порівняння). Доведено позитивний вплив запропонованих удосконалених схем метафілактики на функціонально-відновний стан нирок.

Таблиця 5

Функціональний стан нирок до та при проведенні метафілактичного лікування у хворих з СаОх уrolітіазом

Показники функції нирки	До видалення каменя нирки n=150	Після вида-лення каменя, через місяць I-A; I-B; II гр. n=150	I-A (дісметофілак-тика) n=50		I-B (тіазиди) n=50		II група (порів-няння) n=50		Група контролю n=20
			Строки спостереження						
			3 місяці	6 місяців	3 місяці	6 місяців	3 місяці	6 місяців	
T max, хв	10.99 ± 0.33	8.57 ± 0.79*	6.57 ± 0.65 **	5.04 ± 0.22 Δ	4.57 ± 0.79 **	4.45 ± 0.85	8.45 ± 0.65	7.45 ± 0.63	3-5 хв
T ½, хв	19.71 ± 1.52	18.51 ± 2.10	12.06 ± 0.94 **	8.9 ± 1.64 Δ	9.08 ± 0.66 **	9.04 ± 0.28	18.64 ± 2.92	17.95 ± 4.08	8-10 хв
ЕНПк, мл/хв	209.87 ± 23.14	191.54 ± 21.00	220.08 ± 20.14	233.46 ± 18.6 **	224.06 ± 18.8	240.02 ± 18.9 **	248.08 ± 14.6 **	220.28 ± 16.8	260 мл/хв
ЕНПс, мл/хв	366.57 ± 31.58	304.45 ± 54.74	440.22 ± 10.76 **	452.68 ± 20.46	435.02 ± 22.60 **	450.05 ± 12.58	380.47 ± 20.06	388.52 ± 14.26	460-470 мл/хв
ПВ, %	58.0 ± 4.05	57.8 ± 3.12	52.4 ± 2.35 **	50.2 ± 0.25	56.4 ± 2.06	50.5 ± 2.06 **	57.88 ± 4.02	62.04 ± 2.35	50%

Примітка:

*/ величина достовірно різниця від даних до видалення каменя; p<0,05;

**/ величина достовірно відрізняється від даних до метафілактики; p<0,05;

Δ/ величина достовірно відрізняється від попередньої; p<0,05;

В якості чутливого і специфічного методу визначення іншого функціонально-відновного стану нирок було використано визначення ферментативної активності реноспецифічних ферментів: N-ацетил- β -Д-глюкозамінідази (НАГ) та β -галактозидази (β -ГАЛ), для дослідження порушень каналцевого відділу нефронів у хворих на СаОх уролітіаз при різних ступенях активності хронічного запального процесу та діагностики функціонального стану паренхіми нирки – її тубулярного апарату.

Порушення ниркового метаболізму, що супроводжувались каменеутворенням, запаленням і, пов'язаною з цим, гіпоксією, діагностували шляхом вивчення в сечі активності реноспецифічних ферментів НАГ та β -ГАЛ (лізосомні гідролази), що розташовані в епітелії звивистих проксимальних каналців. Зміни рівнів активності ферментів у сечі специфічні саме для нирок, несуть в собі об'єктивну клінічну картину та інформацію, що характеризує зміни функціонального стану нефроцитів каналцевого відділу при наявності кальцій-оксалатного нефролітіазу. Результати визначення ниркової ензимурії носять прогностичне значення функціонально-відновного стану нирки і контрольне значення – стан перебігу лікування.

Таблиця 6

Активність лізосомальних ферментів НАГ та β -ГАЛ в сечі хворих на СаОх уролітіаз

Групи хворих n-170	Активність НАГ, мкмоль/год/ммоль креатинін сечі			Активність β -гал, мкмоль/год/ммоль креатинін сечі			Коефіцієнт співвідно- шення
	До лікування	3 міс	6 міс	До лікування	3 міс	6 міс	
I-A, n=50	37.91 $\pm$ 4.28	19.26 $\pm$ 0.44 *	13.34 $\pm$ 1.68 **	20.72 $\pm$ 2.34	10.32 $\pm$ 1.88	8.66 $\pm$ 1.90	0.58 $\pm$ 0.029
I-B, n=50	32.38 $\pm$ 1.29	18.24 $\pm$ 1.45 *	13.36 $\pm$ 0.64 **	18.48 $\pm$ 1.26	9.44 $\pm$ 1.86	8.46 $\pm$ 1.88	0.62 $\pm$ 0.028
II – Група порівняння, n=50	47.91 $\pm$ 4.28	46.22 $\pm$ 2.14	47.62 $\pm$ 6.24	20.84 $\pm$ 2.26	18.2 $\pm$ 2.34	18.6 $\pm$ 1.46	0.42 $\pm$ 0.059
III – Здорові, n=20	13.36 $\pm$ 1.68	-	-	8.66 $\pm$ 1.90	-	-	0.64 $\pm$ 0.038

Примітка:

*/ величина показника достовірно відрізняється від величини до лікування; $p < 0,05$;

**/ показник достовірно відрізняється від попереднього; $p < 0,05$;

Доведено, що найбільш виражені і постійні зміни активності НАГ і β -ГАЛ зареєстровані в II групі (порівняння) де хворі не отримували нової розробленої метафілактичної терапії.

Так, активність β -ГАЛ у хворих II групи складала: 20.84 ± 2.26 ; 18.27 ± 2.34 ; 18.66 ± 1.46 мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі, що на 57.09% вище за показники в групі здорових осіб, на 50.64% вище за показниками в групі I-A та на 42.7% в групі I-B, де цей показник складав 18.48 ± 1.26 ; 9.44 ± 1.88 та 8.46 ± 1.88 мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі. В групі I-A та I-B до початку метафілактики, на 3, 6 місяці терапії. Аналогічний аналіз проведено і в групі порівняння.

Встановлено нормалізацію рівня реноспецифічних ферментів в групі I-A та I-B до 6 місяця протирецидивного лікування, в групі порівняння ці показники стабільно високі. Показник відношення активності НАГ в сечі II групи (порівняння) становив до лікування, на 3 і 6 місяці лікування 47.91 ± 4.28 ; 46.28 ± 2.14 ; 47.62 ± 6.24 мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі відповідно, що в 3.6 рази вище групи здорових осіб, в 2.6 - у хворих I-A; та в 1.8 разів вище ніж у хворих I-B групи де активність цього ферменту в сечі становила 32.30 ± 1.29 до початку лікування та 18.24 ± 1.48 ; 13.36 ± 0.64 мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі на 3 і 6 місяці.

Показник співвідношення активності β -ГАЛ/НАГ зменшувався до значень 0.41 ± 0.049 у хворих II групи в порівнянні з показниками 0.64 ± 0.038 групи здорових осіб, та 0.51 ± 0.054 і 0.55 ± 0.029 у пацієнтів груп I-A та I-B відповідно, що свідчило про той факт, що в групі порівняння II – перебіг СКХ супроводжувався більш вираженим збільшенням активності саме НАГ, що частково пов'язано з мембранами лізосом, як β -ГАЛ. Доведено свідчення цих процесів про глибину патологічних змін в нефротелії нирки при неадекватному протирецидивному лікуванні пацієнтів II групи. Одержані дані достовірно перекликалися з результатами радіоізотопної ренографії і доводили про вплив запропонованих методів метафілактики на функцію паренхіми ушкодженої нирки.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове розв'язання актуальної наукової проблеми: покращити якість спеціалізованої допомоги хворим на кальцій-оксалатний нефролітіаз за допомогою уточнення механізмів його розвитку та виникнення рецидивів, з обґрунтуванням теоретичних принципів диференційної діагностики різновидів захворювання та доведення їх причинно-наслідкових зв'язків з факторами ризику каменеутворення як основи визначення стратегічного напрямку вибору персоніфікованої тактики довготривалого протирецидивного лікування зазначеної категорії хворих, що має суттєве значення для урології.

1. Встановлено, що існуючі стандартні методи лікування хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз після видалення конкремента не відповідають сучасним вимогам, свідченням чого є високий відсоток рецидивування впродовж перших трьох років (у 92 з 246 хворих; 37.5%). Тоді як категорія хворих з рецидивуючим процесом відноситься до найбільш складної за своїм обтяжливим та ускладненим перебігом. Виявлено, що у 896 (650 хворих основної та 246 групи порівняння) обстежених у 216

(24.1%) випадках конкременти були в обох нирках, у 543 (60.3%) - в одній нирці, у 87 (9.7%) – мали аномалії їх розвитку, у всіх спостерігався хронічний пієлонефрит; широко представлена супутня патологія у вигляді порушення метаболічних, обмінних процесів – 166 (18.5%) ожиріння, 89 (8.7%) - цукровий діабет. Крім того 68 (7.5%) мали хвороби шлунково-кишкового тракту, 41 (4.5%) гепатобіліарної системи, 145 (18.5%) з кардіоваскулярною патологією, у 63 (7%) вроджені вади хребців, хвороба Бехтерева.

2. Підтверджено, що прогностично несприятливими факторами ризику розвитку рецидивного кальцій-оксалатного нефролітіазу є підвищення у сечі відносно норми концентрації кальцію на 50-54%, рівня оксалатів на 55%, гліцерату – на 64.8%, з одночасним зниженням концентрації інгібіторів цитрату на 22%.

3. Виявлено, що гіперкальційурія спостерігалась у 43% хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз. Розроблено лабораторний тест на визначення абсорбтивного типу гіперкальційурії. Суть його полягає в призначенні низько кальцієвої дієти впродовж трьох діб хворим з гіперкальційурією (7.060 ± 0.582 ммоль/л) при зниженні рівня кальцію в сечі до верхньої межі норми (4.46 ± 0.232 ммоль/л), з подальшим відновленням після трьохдобового навантаження кальцієм (по 1500 мг глюконату кальція на добу) підтверджує наявність кишкової гіперабсорбції кальцію.

4. Встановлено, що у 57% хворих має місце високий рівень оксалатів в сечі (493.52 ± 37.8 при нормі 305 ± 26.42 ммоль/л) при зниженому вмісті гліколату (568 ± 42.3 проти 624.50 ± 62.17 мкмоль/л), що є умовою формування гіпероксалурії в процесі метаболізму. Запропоновано лабораторний тест по визначенню абсорбтивної гіпероксалурії II типу. Вона підтверджена у випадках коли після призначення протягом 5-7 діб хлортіазиду по 4 мг/добу рівень оксалатів знижується до норми, вміст гліколату підвищується до 624 ± 62.17 мкмоль/л, а кальцію в крові нормалізується, при цьому відбувається зниження оксалурії.

5. Запропонована покрокова послідовність дій по визначенню типів гіперкальційурії та гіпероксалурії, що є патогенетично обґрунтованим інструментом персоніфікованого вибору дієтотерапії, а саме низькокальцієвої дієти при абсорбтивному типі гіперкальційурії та потребує необмеженої кальцієвої дієти при абсорбтивній гіпероксалурії II типу.

6. В залежності від встановлених типів гіперкальційурії та гіпероксалурії обґрунтовано 2 напрямки протирецидивного лікування: до комплексу заходів метафілактики у разі абсорбтивного типу гіперкальційурії включається низько кальцієва дієта, при абсорбтивній гіпероксалурії тіазидна метафілактика та кальцієва дієта без обмежень.

7. Запропоновані удосконалені схеми тривалого протирецидивного лікування хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз, яке розпочинається відразу після видалення конкремента, а оцінка результатів з корекцією здійснюються за даними моніторингу транспорту солей. Доведено, що низько кальцієва дієтометафілактика у

279 хворих із абсорбтивною гіперкальційурією забезпечила стійку нормалізацію кальцію впродовж усього періоду: протягом першого року показники поступово знижувались (6.72 ± 0.42 проти 7.060 ± 0.582 ммоль/л до лікування), а через три місяці та дванадцять місяців 5.710 ± 0.304 та 5.030 ± 0.312 ммоль/л, в наступні другий та третій роки їх величини тримались на рівні унормованих: 4.098 ± 0.204 та 4.080 ± 0.238 ммоль/л відповідно. Тіазидна метафілактика 371 хворого з гіперкальційурією (4 мг хлортіазиду або 50 мг хлорталідону на добу) підтвердила можливість унормування вмісту оксалату в сечі за перший рік до 346.42 ± 22.2 (проти 493.52 ± 37.8 ммоль/л до лікування), за другий рік – до 336.05 ± 26.39 , третій – до 324.20 ± 26.37 ммоль/л, тобто в 1.5 рази показник був меншим.

8. Виявлено за результатами дієтометафілактики відновлення вмісту цитрату у сечі і крові, рівень якого до лікування становив 408.73 ± 10.05 та 419.78 ± 9.08 , після 467.27 ± 12.04 та 468.20 ± 10.05 ммоль/л відповідно при кальційурії та оксалурії (норма 495.0 ± 12.06 ммоль/л) відмічене у 38% хворих підвищення рівня сечової кислоти в крові і сечі було нормалізовано прийомом урікостатика Аденурік (40-80 мг/добу) протягом 2-х місяців. Динаміка показників через три, шість і дванадцять місяців, на другому і третьому році становила в крові 0.42 ± 0.06 ; 0.4 ± 0.07 ; 0.38 ± 0.04 ; 0.30 ± 0.05 ; 0.25 ± 0.64 мкмоль/л, в сечі 5.0 ± 0.7 ; 3.9 ± 0.2 ; 3.5 ± 0.4 ; 3.48 ± 0.2 ; 3.37 ± 0.2 ммоль/л відповідно.

9. Встановлено, що перебіг кальцій-оксалатного нефролітіазу негативно відображається на екскреторній функції ураженої нирки і проявляється уповільненням часу максимального накопичення та періоду напіввиведення гіпурану ($T_{\max}/\text{хв}$ 7.17 ± 0.4 ; $T_{1/2\text{хв}}$ 19.71 ± 1.52 ; ЕНПк мл/хв 219.87 ± 23.14 ; ЕППс мл/хв 406 ± 31.55), не залишається інтактною і контрлатеральна нирка – відмічається уповільнення ЕНПк (191.54 ± 21.00 мл/хв) із зниженням ЕППс (406.57 ± 31.58 мл/хв). Доведено, що на відміну від прийнятих заходів функціональний стан обох нирок відновлюється протягом року проведення запропонованих принципів метафілактики: в результаті $T_{\max}$ становило 5.04 ± 0.22 хв, $T_{1/2}$ - 89 ± 1.64 хв.

10. Доведено, що завдяки запропонованим зручним, невитратним, доступним для практичної урології, лабораторним тестам диференціальної діагностики типів кальцій-оксалатного уrolітіазу та патогенетично обґрунтованих персоніфікованих варіантах удосконалених схем метафілактики було досягнуте достовірне зниження частоти рецидивів до 5-6% проти 37.6% порівняно до існуючих; безрецидивний перебіг захворювання впродовж трьох років склав 94-95%. Передумовою чого стало відновлення функції нирок протягом першого року, а також підтвердженою нормалізацією мінерального обміну. Виявлені ускладнення у вигляді гіперурікемії та гіперурикозурії (32%), зниження рівня кальцію в крові до 3.2 ± 1.75 ммоль/л (3.0%) та артеріального тиску в межах 20-30 мм рт.ст. (12.4%) були усунуті корекцією схем.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для проведення адекватного протирецидивного лікування хворих з кальцій-оксалатним уrolітіазом необхідно виконати 3 основні положення:

- Встановити хімічний склад видалених конкрементів з визначенням в них співвідношення оксалату і кальцію
- Провести лабораторний тест – транспорт солей в добовій сечі і крові (Са, Ох, сечова кислота)
- Провести тести з низькокальцієвою пробою, навантаженням кальцієм, тіазидну пробу і в результаті цих обстежень визначити тип гіперкальційурії а гіпероксалурії. Хворим з високим рівнем гіперкальційурії II типу призначається комплексна низькокальцієва метафілактична терапія.

Хворим з високим рівнем гіпероксалурії II типу призначається комплексна тіазидна метафілактика.

Хворим з гіперурікурією необхідно проводити паралельно корекцію сечової кислоти шляхом прийому урікостатиків.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Черненко ВВ, Савчук ВЙ, Желтовська НІ, Черненко ДВ, Бондаренко ЮМ. Нові можливості в корекції гіперурікемії у хворих на сечокам'яну хворобу та сечокислу гіперкристалурію. Здоров'є мужчини. 2019;70(3):70–73 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
2. Черненко ВВ, Черненко ДВ, Желтовська НІ, Савчук ВЙ, Бондаренко ЮН. Дифференціальна диагностика видів гіперкальційурії и её роль в метафілактике кальций-оксалатного нефролітиаза. Здоров'є мужчини. 2018;65(2):104–109 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
3. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Желтовська НІ, Савчук ВЙ. Кальций-оксалатний нефролітиаз і основи його метафілактики. Здоров'є мужчини. 2018;65(2):65 – 70(Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
4. Возіанов СО, Черненко ВВ, Черненко ДВ, Соколенко СТ. Контактна пневматична літотрипсія у лікуванні сечокам'яної хвороби. Здоров'є мужчини. 2018;66(3):94 – 97(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
5. Черненко ДВ. Опыт применения и особенности техники выполнения перкутанной нефролитотрипсии. Здоров'є мужчини. 2016;56(1):40 – 44
6. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Ключ АЛ, Шило ВН. Шляхи покращання довготривалої функції дренажів при зовнішньому та внутрішньому дренируванні

нирок у хворих з обструктивними нефропатіями. Здоров'є людини. 2012;41(2):156 – 160 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

7. Черненко ВВ, Савчук ВЙ, Черненко ДВ, Желтовская НИ. Мочекислая гиперкристалурия и ее роль в формировании почечных конкрементов. Урология. 2017;80(1):6 – 9 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
8. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Савчук ВЙ, Желтовська НІ, Бондаренко ЮМ. Сечовая кислота і її роль в патогенезі кальцій оксалатного нефролітіазу. Здоров'є людини. 2017;61(2):108 – 114 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
9. Черненко ДВ. Профилактика и противорецидивное лечение кальциевого нефролитиаза. Здоров'є людини. 2013;46(3):117 – 120.
10. Черненко ВВ, Черненко ДВ, Желтовська НІ, Савчук ВЙ. Комплексне застосування тiazидних діуретиків в метафілактиці кальцій-оксалатного нефролітіазу. Здоров'є людини. 2016;56(1):72 – 74 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
11. Черненко ВВ, Савчук ВЙ, Черненко ДВ, Желтовська НІ. Морфологічне дослідження кристалів сечової кислоти та її дигідрату у хворих на транзиторну сечокислу гіперкристалурію. Урология. 2016; 79(4):120 – 121 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
12. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Желтовская НИ, Савчук ВИ. Факторы риска «идиопатического» кальций-оксалатного нефролитиаза и пути противорецидивного лечения. Здоров'є людини. 2015;53(2):129-134 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
13. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Желтовская НИ, Савчук ВИ. Комплексная метафилактика кальций-оксалатного нефролитиаза. Урология. 2015;74(3):152 – 158 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
14. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Желтовская НИ. Лечение больных с резидуальными камнями почек после перкутанной нефролитотрипсии. Здоров'є людини.

- 2014;54(3):116 – 118 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
15. Черненко ВВ, Шило ВМ, Сайдакова НО, Черненко ДВ. Фактори ризику ускладнень після окремих ендоскопічних методів видалення каменя у хворих на уретеролітіаз. Урологія. 2012;61(2):41 – 49 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
 16. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Шило ВМ. Уретеролітіаз: особливості госпіталізації, ендоскопічних втручань, частоти та характеру ускладнень. Здоровье нации. 2012;23(3):284 – 293 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
 17. Возианов АФ, Черненко ВВ, Черненко ДВ, Железко АИ. Рентген-ендоскопическое лечение приобретенных стриктур лоханочно-мочеточникового сегмента и мочеточника. Здоровье мужчины. 2008;27(4):120-124 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
 18. Черненко ВВ, Черненко ДВ, Железко АИ. Эффективность и результаты лечения стриктур верхних мочевыводящих путей методом рентген эндоскопической дилатации. Здоровье мужчины. 2009;28(1):88 – 90 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
 19. Черненко ВВ, Черненко ДВ, Железко АИ. Функциональное состояние почек после проведенной эндоскопической реканализации стриктур верхних мочевыводящих путей. Здоровье мужчины. 2009;29 (3):111 –114 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
 20. Черненко ВВ, Шило ВМ, Черненко ДВ, Ключ АЛ. Ендоскопічне видалення каменів інтрамурального відділу сечоводів. Здоровье мужчины. 2010;34(3):137 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
 21. Черненко ВВ, Шило ВМ, Черненко ДВ, Ключ АЛ. Контактна пневматична літотрипсія каменів сечоводів, можливі ускладнення, шляхи профілактики та лікування. Здоровье мужчины. 2010;35(4):114 – 116 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

22. Возіанов СО, Черненко ВВ, Черненко ДВ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб оцінки динаміки відновлення функціонального стану каналцевого нефротелію у хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз на тлі застосування комплексної метафілактики. Патент України № 139227. 2019 Груд 26 (Здобувачем здійснено проведення патентного пошуку, набір та обробка результатів, аналіз та узагальнення, підготовка до друку).
23. Возіанов СО, Черненко ВВ, Черненко ДВ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб оцінки ефективності метафілактичного лікування хворих на сечокам'яну хворобу після перкутаної нефролітотрипсії. Патент України № 135038. 2019 Черв 10 (Здобувачем здійснено проведення патентного пошуку, набір та обробка результатів, аналіз та узагальнення, підготовка до друку).
24. Черненко ВВ, Мигаль ЛЯ, Черненко ДВ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб оцінки впливу комплексної метафілактики на динаміку змін основних факторів ризику кальцій-оксалатного нефролітіазу. Патент України № 142513. 2020 Черв 10 (Здобувачем здійснено проведення патентного пошуку, набір та обробка результатів, аналіз та узагальнення, підготовка до друку).
25. Возіанов СО, Черненко ВВ, Черненко ДВ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб оцінки ефективності відновлення функціонального стану нирки у хворих на сечокам'яну хворобу після застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії. Патент України № 129274. 2018 Жовт 25 (Здобувачем здійснено проведення патентного пошуку, набір та обробка результатів, аналіз та узагальнення, підготовка до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Черненко ВВ, Щербак ДА, Гулей ЯТ, Черненко ДВ. Визначення функціонально-відновних можливостей блокованої нирки при сечокам'яній хворобі. В: Тези доп. Українсько – Польський симпозиум урології - Україна; 2007; Львів (тези та доповідь).
2. Черненко ВВ, Черненко ДВ, Железко ОІ. Віддалені результати рентген-ендоскопічного лікування набутих стриктур сечоводів. В: Тези доп. Українсько – Польський симпозиум урології - Україна; 2007; Львів (тези та доповідь).
3. Черненко ВВ, Черненко ДВ, Железко АІ. Эндоскопическое лечение стриктур мочеточника. В: Тези до. Матер. Всеукр. наук. - практ. конф.: Актуальні питання урології; 2008; Жовтень 23-24; Чернівці. 2008; (2): 56-66 (тези).
4. Черненко ВВ, Нікуліна ГГ, Желтовська НІ, Мигаль ЛЯ, Савчук ВЙ, Ключ АІ, Черненко ДВ, Соболева ЕА. Ензимурічна активність при різних видах рецидивного нефролітіазу. В: Матеріали з'їзду асоціації урологів України; 2010; Вересень 2010; Одеса. Урологія. 2010; Т.14 (додаток) 319 (тези та доповідь).
5. Возіанов СО, Мигаль ЛЯ, Нікуліна ГГ, Черненко ВВ, Черненко ДВ Оцінка ефективності відновлення функціонального стану каналців нирки у хворих на

- нефролітіаз після застосування ЕУХЛ // V Ювілейна міжнародна мед.конференція. – м.Київ. – Збірник тез. – квітень 2016. – с.119-120 (тези).
6. Черненко ВВ, Черненко ДВ, Желтовська НІ Дієтотерапія в метафілактиці кальцій-оксалатного нефролітіазу // Матеріали наук.- практ. конф. «Урології, андрології, нефрології» Харків. – 26-27 травня 2016р. – с.251-256 (тези та доповідь).
 7. Нікуліна ГГ, Черненко ВВ, Мигаль ЛЯ, Черненко ДВ, Желтовська НІ, Сербіна І.Є Ензимологічний контроль за станом паренхіми нирки після ЕУХЛ у хворих на нефролітіаз // Тези доповідей наук-практ. конф. Сексологів, андрологів України «Актуальные вопросы современной сексопатологии и андрологии». – г.Київ 19-20 мая 2016. – с.161 (тези та доповідь).
 8. Нікуліна ГГ, Черненко ВВ, Мигаль ЛЯ, Черненко ДВ, Желтовська НІ, Сербіна І.Є Морфологічні дослідження кристалів сечової кислоти та її дигідрату у хворих на транзиторну сечокислу гіперкристалурію // Тези доповідей наук - практ. конф. присвяченій 100 річчя з дня заснування ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», сучасні методи діагностики, лікування в урології, андрології та онкоурології. – 28 жовтня 2016 м.Дніпро. – с.61-62 (тези та доповідь).
 9. Черненко ВВ, Савчук ВЙ, Желтовська НІ, Черненко ДВ, Бондаренко ЮМ Сучасні можливості в корекції гіперурікемії у хворих на сечокам'яну хворобу та сечокислу гіперкристалурію // Тези доповідей наук - практ. конф. Присвяченій 45-річчю з дня заснування кафедри урології ДЗ «ДМА МОЗ України» «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології». – 3-4 жовтня м.Дніпро. Урологія. 2019; №3(90) - с.331-332.

АНОТАЦІЯ

Черненко Д.В. Кальцій-оксалатний нефролітіаз. Особливості клінічного перебігу, лікування та метафілактики. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія – Державна установа «Інститут урології НАМН України», Київ, 2020. Дисертація присвячена вирішенню актуальної задачі клінічної урології - покращенню якості надання спеціалізованої допомоги хворим на кальцій-оксалатний (СаОх) нефролітіаз на основі уточнення механізмів його розвитку, клінічних особливостей, як базових системного підходу до патогенетичного обґрунтування принципів диференціальної діагностики видів, з індивідуалізованим вибором методів корекції, пов'язаних з перебігом порушень та розробкою удосконалених комплексних схем протирецидивної терапії. Протягом 2015-2019 років обстежено 946 пацієнтів. Ендоскопічне видалення каменів проведено 896 стаціонарним хворим. Проведено вивчення факторів каменеутворення при ретроспективному аналізі 246 історій хвороб, з яких 92 випадки рецидивів (37,5%). Доведено, що факторами ризику розвитку рецидивного СаОх нефролітіазу є підвищення у сечі відносно норми концентрації кальцію на 50-54%, оксалатів на 55%, гліколату на 64.6% з одночасним зниженням концентрації цитрату на 22%. Запропоновано та доведено ефективність схем удосконаленої диференційної

діагностики типів СаОх уролітіазу (низькокальцієва проба, проба з навантаженням кальцієм, тіазидна проба) та проведення відповідної патогенетично обґрунтованої метафілактики СаОх нефролітіазу (низькокальцієва діетометафілактика, тіазидна метафілактика). Досягнуто зниження частоти рецидивів каменеутворення протягом трьох років з 37.5% існуючих до отриманих 5-6%.

Ключові слова: кальцій-оксалатний нефролітіаз, гіпероксалурія, гіперкальційурія, гіпоцитратурія, гіперурикурія, аналіз транспорт солей, проба з навантаженням кальцієм, тіазидна проба, рентгеноструктурний аналіз конкрементів, перкутанна нефролітотрипсія, контактна уретеролітотрипсія, метафілактика нефролітіазу.

АННОТАЦІЯ

Черненко Д.В. Кальций-оксалатный нефролитиаз. Особенности клинического течения, лечения и метафилактики. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – урология – Государственное учреждение «Институт урологии НАМН Украины», Киев, 2020. Диссертация посвящена решению актуальной задачи клинической урологии – улучшению качества оказания специализированной помощи больным с кальций-оксалатным (СаОх) нефролитиазом, путем уточнения механизмов его развития, клинических особенностей, в рамках базового системного подхода к патогенетическому обоснованию принципов дифференциальной диагностики видов, с индивидуализированным выбором методов коррекции, связанных с происхождением нарушений и разработкой усовершенствованных комплексных схем противорецидивной терапии. На протяжении 2015-2019 годов обследовано 946 пациентов. Эндоскопическое удаление камней произведено 896 стационарным больным. Проведено изучение факторов камнеобразования путем ретроспективного анализа 246 историй болезни, с которых 92 случая рецидивов (37,5%). Доказано, что факторами риска развития рецидивного СаОх нефролитиаза являются повышение в моче относительно нормы концентрации кальция до 50 – 54%, оксалатов на 55%, гликолата на 64,6% с одновременным снижением концентрации цитрата на 22%. Предложена и доказана эффективность схем усовершенствованной дифференциальной диагностики типов СаОх уролитиаза (низкокальциевая проба, проба с нагрузкой кальцием, тиазидная проба) и проведение соответственной патогенетически обоснованной метафилактики СаОх нефролитиаза (низкокальциевая диетометафилкатика, тиазидная метафилактика). Достигнуто снижение частоты рецидивов камнеобразования в течении трех лет з 37,5% существующих до полученных 5-6%

Ключевые слова: кальций-оксалатный нефролитиаз, гипероксалурия, гиперкальцийурия, гипоцитратурия, гиперурикурия, анализ транспорт солей, проба с нагрузкой кальцием, тиазидная проба, рентгеноструктурный анализ конкрементов, чрезкожная нефролитотрипсия, контактная уретеролитотрипсия, метафилактика нефролитиаза.

ANNOTATION

Chernenko D.V. Calcium oxalate nephrolithiasis. Features of the clinical course, treatment and metaphylaxis. - Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Ph.D. Thesis (Medical Sciences) in "Urology" (specialty 14.01.06) - State Institution "Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2020. The thesis is devoted to improvement of treatment efficiency in patients with calcium oxalate urolithiasis by development of differential diagnosis of types of hypercalciuria and hyperoxaluria, development of pathogenetically substantiated complex metaphylaxis, which have based on studying of intestinal absorbtion disorders and tubular reabsorbtion of calcium and oxalate, development of clinical methods of their correction and effective anti-relapse treatment. Examined 946 patients which 50 of them were healthy individuals and formed a control group. In 896 patients with CaOx urolithiasis, renal and ureteral stones removed using endoscopic contact methods. Most of removed stones were mono- and dehydrate calcium oxalate. The ratio of calcium and oxalate in the stones: 43% was dominated by calcium (60% or more, in 279 patients), in 57% - mainly oxalate in the stone composition (60% or more, in 371 patients). Complications of contact lithotripsy were hematuria in 67 patients (14.8%), perforation of the renal cavity in 12 patients (2.8%), exacerbation of chronic pyelonephritis, which successfully have managed conservatively. To assess the clinical course of CaOx nephrolithiasis, analyzed 246 cases: the state of crystal-forming salts in the urine, calcium level, oxalate level, uric acid level, relapses during 3 years of treatment. Significant disturbances in oxalic acid metabolism found - daily urine oxalate level was 475.20 ± 35.63 ; 493.52 ± 37.94 ; 457.83 ± 30.70 mmol/l, respectively, compared to the norm of 305.28 ± 26.42 and by year: 155.7%; 161.7%; 150% compared to the norm. Urinary calcium content was elevated to $6,830 \pm 0.452$; $7,060 \pm 0.582$ and $6,770 \pm 0.426$ mmol/l compared to the norm of $4,460 \pm 0.232$ mmol/l, uric acid level was elevated in 68% of patients. The main evidence of treatment ineffectiveness is 92 relapses (37.5%), with 40 episodes in the first year of treatment. It found that CaOx nephrolithiasis proceeds most aggressively in the first year after stone removal against the background of disorders in oxalic acid metabolism and gives a high recurrence rate. Revealed factors of CaOx recurrence: increasing urine calcium concentration by 50-54% compared to the norm, in oxalates by 55%, glycolate by 64.6% with a jointly decrease in citrate concentration by 22% are been proved. Low-calcium test, calcium load test, thiazide test, salt transportation analysis (laboratory results of daily urine) proposed as indicators of hypercalciuria type's tests. Hypercalciuria signed in 43% of patients with calcium-oxalate urolithiasis. The low-calcium diet and calcium load test allow revealing presence of type II hypercalciuria. It is important to prescribe a low calcium diet to patients with hypercalciuria ($7,060 \pm 0.582$ mmol/l) within three days, with a reduction to the norm (4.46 ± 0.232 mmol) and a subsequent increase in calciuria with a three-day calcium load of 1500 mg, confirms intestinal hyperabsorption of calcium. It has been proved that 57% of patients have a high level of oxalates in the urine (493.52 ± 37.8 mmol/l compared to the norm of 305 ± 26.42 mmol/l) with low glycolate content (568 ± 42.3 vs. 624.50 ± 64.17 mmol/l), which is the basis of hyperoxaluria. The test to determine type II hyperoxaluria confirmed by a thiazide test -

chlorothiazide 4 mg/day for 5-7 days, reduces the level of oxalate to the norm, raises glycolate level to 624 ± 62.17 , while normalizing oxaluria. The importance of diet therapy and its way in the metaphylaxis of calcium oxalate urolithiasis: low-calcium diet for hypercalciuria, diet without calcium restrictions for hyperoxaluria. Depending on the types of hypercalciuria and hyperoxaluria, two ways of anti-relapse treatment in the complex of metaphylactic measures indicated: low-calcium metaphylaxis in case of type II absorptive hypercalciuria, thiazide metaphylaxis in case of absorptive hyperoxaluria type II. Proved that complex of low-calcium metaphylaxis in 279 patients with absorptive hypercalciuria provided stable normalization of calciuria throughout the period. First year - 6.72 ± 0.42 against 7.060 ± 0.582 mmol/l. In the following second and third years 5.030 ± 0.312 mmol/l, rates fluctuated within the normal range $4,098 \pm 0,204$ and $4,080 \pm 0,238$ mmol/l, thiazide metaphylaxis in 371 patients with hyperoxaluria (4 mg chlorothiazide or 50 mg chlorthalidone per day) normalizes the content of oxalate in the urine for the first year to 346.42 ± 22.2 (against 455.52 ± 37.8 mmol/l). Second year - to 336.05 ± 26.39 mmol/l, the third year to 324.20 ± 26.37 mmol/l), i.e. a 1.5-fold decrease in baseline. According to the results of diet metaphylaxis, recovery of citrate content in urine and blood was found, the level of which before treatment was 408.73 ± 10.05 mmol/l and 419.78 ± 9.08 mmol/l, after treatment - 467.27 ± 12.04 and $468, 20 \pm 10.05$ mmol/l compared to the norm of 495.0 ± 12.06 mmol/l. Citrate level increased during metaphylactic measures, but did not reach normal levels. Simultaneously with disturbance in oxalate and calcium metabolism, 78% of patients diagnosed with increased uric acid levels in urine and blood. The uricostatic prescribed for 2 months to correct hyperuricemia and hyperuricuria. Urine activity of renal specific enzymes as a NAG and β -GAL (lysosomal hydrolases) veraciously could use to diagnose renal metabolism disorders, so have a prognostic value of the functional and restorative state of the kidney, while the control value is the current state and treatment of urinary stone disease. In the process of metaphylaxis, the normalization of indicators in groups I-A and I-B has been established. The proposed scheme of advanced differential diagnosis of CaOx urolithiasis types and the corresponding pathogenetically justified metaphylaxis of calcium-oxalate nephrolithiasis resulted in a decrease in frequency of recurrences of stone formation from 37.6% to the existing 5-6%, and caused recurrence-free disease course during three years for 94-95% patients. The novelty of this research: assessing the revealed features of endoscopic removal methods of calcium oxalate stones according to disease dynamics, complications and comorbid states, which, used as a criteria of choosing of disintegration energy. Discovering of pathogenesis parts of calcium oxalate stones formation, which are associated with metabolic and intestine calcium absorption disorders. In case of: variants of the calcium course of the disease with a high content of calcium in stones and persistent hypercalciuria following the recommendations for low-calcium diet metaphylaxis; thiazide metaphylaxis in case of high rates of hyperoxaluria and the predominant content of oxalate in the removed urinary stones.

Key words: calcium oxalate nephrolithiasis, hyperoxaluria, hypercalciuria, hypocitraturia, hyperuricuria, analysis of salt transportation, calcium load test, thiazide test, X-ray diffraction analysis of concretions, percutaneous nephrolithotripsy, contact ureterolithotripsy, metaphylaxis of nephrolithiasis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

СКХ – сечокам'яна хвороба
СаОх – кальцій-оксалатний
ВСШ – верхні сечовивідні шляхи
Са – кальцій
Ох – оксалат
РРГ – радіоізотопна ренографія
УЗД – ультразвукова діагностика
КТ – комп'ютерна томографія
ПНЛТ – перкутанна нефролітотрипсія
АсАТ - аспартатамінотрансфераза
УРЛТ – уретеролітотрипсія
MicroPCNL – мікро перкутанна нефролітотрипсія
ЩК – щавлева кислота
Тмах – період виведення радіофарм препарату
Т1/2 – період напіввиведення радіофарм препарату
ЕНП – ефективний нирковий плазмоток
ПВ – показник Вінтера
НАГ – N-ацетил-Д-глюкозамінідаза
β-ГАЛ – бета-галактозидаза
ПТГ – паратиреоїдний гормон