

Державна установа «Інститут урології Національної
Академії медичних наук України»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Черненко Дмитро Васильович

УДК 616.61 - 003.7-036-084-085

ДИСЕРТАЦІЯ

Кальцій-оксалатний нефролітіаз.

Особливості клінічного перебігу, лікування та метафілактики

14.01.06 - урологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____Д.В.Черненко

Науковий консультант:

Возіанов Сергій Олександрович, член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор.

Київ 2020

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 «Урологія». – ДУ «Інститут урології НАМН України», Київ, 2020.

Дисертація присвячена покращенню ефективності лікування хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз, шляхом удосконалення диференційної діагностики типів гіперкальційурії та гіпероксалурії, розробки патогенетично обґрунтованої комплексної метафілактики, яка заснована на вивченні порушень кишкової абсорбції та каналцевої ниркової реабсорбції кальцію і оксалату, розробці клінічних методів їх корекції та ефективного протирецидивного лікування.

Обстежено 946 пацієнтів, із них 50 – здорові особи, котрі становили контрольну групу. У 896 хворих на CaOx уролітіаз виконано ендоскопічні контактні методи видалення каменів нирок і сечоводів. Для вибору оптимального методу дезінтеграції каменя нирки і сечоводу проведено КТ обстеження з денситометрією конкрементів за Хаунсфілдом у 52.4% хворих (470 осіб). Встановлено, що при високих показниках щільності (1003 ± 45 ОН і вище) показано застосування лазерної дезінтеграції камені, при щільності від 781 ± 26 ОН до 514 ± 23 ОН показано застосування ультразвукової або пневматичної літотрипсії.

Основним методом дезінтеграції каменів нирки є: ультразвукова та лазерна літотрипсія. Каменів сечоводів: верхньої третини сечоводу – лазерна літотрипсія, середньої третини сечоводів – ультразвукова літотрипсія, нижньої третини сечоводів – пневматична літотрипсія.

Методом радіоізотопної ренографії вивчено вплив методу дезінтеграції каменя на функцію нирки в залежності від використання високих енергій до операції та протягом першого місяця після операції у 170 хворих. Мінімально травматичним методом в функціональному стані виявилась лазерна літотрипсія, далі ультразвукова та найбільш травматичною – пневматична контактна літотрипсія. Застосування лазерної або ультразвукової контактної літотрипсії є пріоритетом у виборі методу дезінтеграції каменів нирки.

Всі видалені камені нирок і сечоводів підлягали вивченню їх хімічного складу. Переважна кількість каменів були за складом кальцій-оксалат моно- та дигідрат. Співвідношення кальцію і оксалату в конкрементах складало: в 43% переважав кальцій (60% і більше у 279 хворих), в 57% - переважно в складі каменя був оксалат (60% і більше у 371 хворих). Основними ускладненнями контактних літотрипсій були гематурія у 67 хворих (14.8%), перфорація порожнини нирки у 12 хворих (2.8%), загострення хронічного пієлонефриту. Проведено успішно консервативне лікування без хірургічного втручання.

Для оцінки клінічного перебігу кальцій-оксалатного нефролітіазу проведено аналіз 246 історій хвороб: стан кристалоутворюючих солей в сечі, рівень кальцію, оксалату, сечової кислоти, кількість рецидивів протягом 3-х років лікування. Встановлено значні порушення метаболізму щавлевої кислоти – оксалат добової сечі становив $475,20 \pm 35,63$; $493,52 \pm 37,94$; $457,83 \pm 30,70$ ммоль/л відповідно при нормі $305,28 \pm 26,42$ і становить по роках 155,7%; 161,7%; 150% в порівнянні з нормою.

Вміст кальцію в сечі був підвищений і складав $6,830 \pm 0,452$; $7,060 \pm 0,582$ і $6,770 \pm 0,426$ ммоль/л відносно норми $4,460 \pm 0,232$ ммоль/л. Рівень сечової кислоти в сечі був підвищений у 68% хворих. Основним

доказом нефективності лікування є 92 випадки рецидивів (37,5%), при цьому 40 рецидивів на першому році лікування.

Доведено вплив на рецидивування уролітіазу методу видалення каменів нирок. Найбільш часті рецидиви встановлені при відкритих методах : пієлолітотомія у 46 випадках (7%) із них повторні 16 випадків (5%); пієлолітотомії з нефростомією у 49 випадках (8%) із них 28 випадків повторно (10%). Встановлено, що кальцій-оксалатний нефролітіаз найбільш агресивно протікає на першому році після видалення каменя на фоні порушень метаболізму щавлевої кислоти і дає високий відсоток рецидивів.

Встановлено, що прогностично несприятливими факторами ризику розвитку рецидивного кальцій-оксалатного 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%. Для діагностики типів гіперкальціурії та гіпероксалурії нами запропоновані тести : низькокальцієва проба, проба з навантаженням кальцієм, тiazидна проба, транспорт солей (лабораторні дані добової сечі).

Виявлено, що гіперкальціурія спостерігається у 43% хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз. Запропонований тест з низькокальцієвою дієтою та навантаженням кальцієм давав змогу встановити наявність гіперкальціурії II типу, суть полягає в призначенні протягом трьох діб низько кальцієвої дієти хворим з гіперкальціурією ($7,060 \pm 0.582$ ммоль/л) при зниженні показників до норми ($4,46 \pm 0.232$ ммоль/л) з подальшим зростанням кальціурії з трьох денним навантаженням кальцієм 1500 мг, підтверджує кишкову гіперабсорбцію кальцію.

Доведено, що у 57% хворих має місце високий рівень оксалатів у сечі ($493,52 \pm 37,8$ ммоль/л при нормі $305 \pm 26,42$ ммоль/л) при зниженому вмісту гліколату ($568 \pm 42,3$ проти $624,50 \pm 64,17$ ммоль/л), що є основою гіпероксалурії. Тест для визначення гіпероксалурії II типу підтверджується

тіазидною пробою – хлортіазид 4 мг/добу протягом 5-7 діб, знижає рівень оксалату до норми, підвищує гліколат до 624 ± 62.17 , при цьому нормалізується оксалурія.

Встановлена важливість дієтотерапії і її напрямки в метафілактиці кальцій-оксалатного уролітіазу: низькокальцієва дієта при гіперкальційурії, дієта без обмежень кальцію при гіпероксалурії.

В залежності від встановлених типів гіперкальційурії та гіпероксалурії обґрунтовано два напрямки протирецидивного лікування до комплексу заходів метафілактики: при абсорбтивній гіперкальційурії – II типу, низькокальцієва метафілактика, при абсорбтивній гіпероксалурії – II типу – тіазидна метафілактика.

Доведено, що комплексна низькокальцієва метафілактика у 279 хворих з абсорбтивною гіперкальційурією забезпечила стійку нормалізацію кальційурії впродовж всього періоду: перший рік – $6,72 \pm 0,42$ проти $7,060 \pm 0,582$ ммоль/л, $5,030 \pm 0,312$ ммоль/л в наступні другий та третій роки показники коливались на рівні унормованих $4,098 \pm 0,204$ та $4,080 \pm 0,238$ ммоль/л, тіазидна метафілактика у 371 хворого з гіпероксалурією (4 мг хлортіазиду або 50 мг хлорталідону на добу) унормовує вміст оксалату в сечі за перший рік до $346,42 \pm 22,2$ (проти $455,52 \pm 37,8$ ммоль/л, другий рік до $336,05 \pm 26,39$ ммоль/л, третій рік до $324,20 \pm 26,37$ ммоль/л), тобто в 1.5 рази зменшення вихідних показників.

Встановлено за результатами дієтометафілактики відновлення вмісту цитрату у сечі і крові, рівень якого до лікування становив $408,73 \pm 10,05$ ммоль/л та $419,78 \pm 9,08$ ммоль/л, після $467,27 \pm 12,04$ та $468,20 \pm 10,05$ ммоль/л при нормі $495,0 \pm 12,06$ ммоль/л.

Рівень цитрату зріс протягом метафілактичних заходів, але не сягав нормальних показників. Одночасно з порушенням метаболізму оксалату і

кальцію, у 68% хворих діагностовано підвищений рівень сечової кислоти сечі і крові. Корекція гіперурікемії та гіперурікурії проводились урікостатиками Аденурік 80 мг/добу протягом 2 місяців. Динаміка показників сечової кислоти після двох місяців прийому, шести, та через 12 місяців, на другому і третьому році прийому становила: в крові відповідно $0,42 \pm 0,06$; $0,4 \pm 0,07$; $0,38 \pm 0,04$; $0,30 \pm 0,05$; $0,25 \pm 0,64$ мкмоль/л; в сечі відповідно $5,0 \pm 0,7$; $3,9 \pm 0,2$; $3,5 \pm 0,4$; $3,48 \pm 0,2$; $3,37 \pm 0,2$ ммоль/л. за показами, протягом метафілактичних заходів, корекція сечової кислоти продовжувалась.

Доведено: порушення ниркового метаболізму, що супроводжується каменеутворенням, хронічним запаленням і пов'язаними з цим гіпоксією, можливо діагностувати станом активності в сечі реноспецифічних ферментів НАГ та β -ГАЛ (лізосомні гідролази), що розташовані в епітелії звивистих каналців. Результати визначення ниркової ензимурії носять прогностичне значення функціонально-відновного стану нирки, контрольне значення – стан перебігу і лікування СКХ.

Активність реноспецифічних ферментів визначалась в сечі перед початком лікування та через 3-6 місяців метафілактики, β -ГАЛ у хворих II групи складала $20,84 \pm 2,26$; $18,27 \pm 2,34$; $18,66 \pm 1,46$ мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі, що на 57,09% вище здорових осіб та на 50,64% вище за показники в групі I-A та I-B, де цей показник складав $18,48 \pm 1,26$; $9,44 \pm 1,88$ та $8,46 \pm 1,88$ мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі. В процесі метафілактики встановлено нормалізацію показників в групі I-A та I-B.

Запропонована схема удосконаленої диференційної діагностики типів кальцій-оксалатного уролітіазу та проведення відповідної патогенетично обгрунтованої метафілактики кальцій-оксалатного нефролітіазу призвела до зниження частоти рецидивів каменеутворення з 37.6% існуючих до отриманих 5-6%. Безрецидивний перебіг захворювання у хворих на кальцій-

оксалатний уролітіаз за умов використання персоніфікованого підходу в призначенні метафілактичної терапії протягом трьох років склав 94-95%.

Новизна роботи полягає у наступному: оцінено виявлені особливості ендоскопічних методів видалення кальцій-оксалатних конкрементів з урахуванням перебігу захворювання, наявності ускладнень та супутньої патології, за якими обрано підхід до вибору виду руйнівної енергії. Виявлені елементи патогенезу розвитку кальцій-оксалатного нефролітіазу, що пов'язані з обмінними процесами та характером абсорбції кальцію в кишківнику. Розроблено принцип диференційної діагностики типів гіперкальційурії та гіпероксалурії за допомогою лабораторних аналізів, запропонованих проб і тестів (низько кальцієва проба, тіазидна проба, тест з навантаженням кальцієм), а також складена покрокова послідовність дій їх практичного виконання. Удосконалено підхід до розробки та корекції комплексних схем довготривалого лікування. Що підпорядковується: варіантам кальцієвого перебігу захворювання з високим вмістом кальцію в конкрементах та стійкій гіперкальційурії з рекомендаціями низькокальцієвої дієтометафілактики; при високих показниках гіпероксалурії та переважним вмістом оксалату у видалених сечових каменях – застосування тіазидної метафілактики.

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

THESIS SUMMARY

Chernenko D.V. Calcium oxalate nephrolithiasis. Features of the clinical course, treatment and metaphylaxis (clinical-research study). - 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 is based on studying of intestinal absorption disorders and tubular reabsorption of calcium and oxalate, development of clinical methods of their correction and effective anti-relapse treatment.

A total of 946 patients were examined, of which 50 were healthy individuals and formed a control group. In 896 patients with CaOx urolithiasis, renal and ureteral stones were removed using endoscopic contact methods. To select the optimal method of disintegration of kidney and ureteral stones, CT examination with densitometry of stones according to Hounsfield scale was performed in 52.4% of patients (470 patients). It was found that at high densities (1003 ± 45 HU and above) the use of laser disintegration of stones should be indicated, at a density from 781 ± 26 HU to 514 ± 23 HU the use of ultrasonic or pneumatic lithotripsy should be indicated.

The main methods of kidney stones disintegration are ultrasonic and laser lithotripsy, ureteral stones disintegration: upper third of the ureter - laser lithotripsy, middle third of the ureter - ultrasonic lithotripsy, lower third of the ureter - pneumatic lithotripsy.

The effect of stone disintegration on renal function depending on the use of high energies before surgery and during the first month after surgery in 170 patients was studied by radioisotope renography. Laser lithotripsy proved to be the minimally traumatic method in the functional state, then the ultrasound method and the most traumatic - pneumatic contact lithotripsy. The use of laser or ultrasonic contact lithotripsy is a priority in choosing the method of disintegration of kidney stones.

All removed kidney and ureteral stones were subject to a chemical composition study. The predominant number of stones were calcium oxalate mono- and dihydrate stones. The ratio of calcium and oxalate in the stones was: 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). The main 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. The conservative treatment without surgical intervention was successfully performed.

To assess the clinical course of calcium oxalate nephrolithiasis, 246 case histories were analyzed: the state of crystal-forming salts in the urine, calcium level, oxalate level, uric acid level, the number of relapses during 3 years of treatment. Significant disturbances in oxalic acid metabolism were 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.

The influence of the method of kidney stone removal on the recurrence of urolithiasis has been proved. The most frequent recurrences established by the open methods are: pyelolithotomy in 46 cases (7%) of which 16 cases repeated (5%); pyelolithotomy with nephrostomy in 49 cases (8%) of which 28 cases were repeated (10%). It was found that calcium oxalate 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.

It was found that prognostically unfavorable risk factors for the development of recurrent calcium oxalate nephrolithiasis are an increase in urine calcium concentration by 50-54% compared to the norm, in oxalates by 55%, glycolate by 64.6% with a simultaneous decrease in citrate concentration by 22%. To diagnose the types of hypercalciuria and hyperoxaluria, we have proposed the following tests: low-calcium test, calcium load test, thiazide test, salt transportation analysis (laboratory results of daily urine).

Hypercalciuria was found to be observed in 43% of patients with calcium-oxalate urolithiasis. The proposed test with a low-calcium diet and calcium load made it possible to establish the presence of type II hypercalciuria, the essence is 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 is 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 direction in the metaphylaxis of calcium oxalate urolithiasis has been established: low-calcium diet for hypercalciuria, diet without calcium restrictions for hyperoxaluria. Depending on the established types of hypercalciuria and hyperoxaluria, two directions of anti-relapse treatment in the complex of metaphylactic measures are substantiated: low-calcium metaphylaxis in case of type II absorptive hypercalciuria, thiazide metaphylaxis in case of absorptive hyperoxaluria type II.

It has been proved that complex low-calcium metaphylaxis in 279 patients with absorptive hypercalciuria provided stable normalization of calciuria throughout the period: the first year - 6.72 ± 0.42 against 7.060 ± 0.582 mmol/l, 5.030 ± 0.312 mmol/l in the following second and third years, 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, the 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 were diagnosed with increased uric acid levels in urine and blood. The uricostatic Adenuric 80 mg/day for 2 months was prescribed to correct hyperuricemia and hyperuricuria. The dynamics of uric acid after two, six, and 12 months of administration, in the second and third year of the therapy: in blood -

0.42±0.06; 0.4±0.07; 0.38±0.04; 0.30±0.05; 0.25±0.64 mmol/l respectively; in urine - 5.0±0.7; 3.9±0.2; 3.5±0.4; 3.48±0.2; 3.37±0.2 mmol/l respectively.

It has been proved that renal metabolism disorders accompanied by stone formation, chronic inflammation and associated hypoxia can be diagnosed by the state of renal specific enzymes NAG and β -GAL (lysosomal hydrolases) activity in the urine, which are located in the epithelium of the tubules. The results of renal enzymuria determination 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.

The activity of renal specific enzymes was determined in urine before treatment and after 3-6 months of metaphylaxis, β -GAL in patients of group II was 20.84±2.26; 18.27±2.34; 18.66±1.46 μ mol/h/mmol urine creatinine, which is 57.09% higher than in healthy patients and 50.64% higher than in groups I-A and I-B, where this figure was 18.48±1.26; 9.44±1.88 and 8.46±1.88 μ mol/h/mmol urine creatinine. 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 calcium-oxalate 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%. The recurrence-free course of the disease in patients with calcium oxalate urolithiasis under the conditions of using a personalized approach in the prescription of metaphylactic therapy during three years was 94-95%.

The novelty of this thesis paper can be summarized as follows: the revealed features of endoscopic methods of removal of calcium oxalate stones have been assessed taking into account the course of the disease, presence of complications and accompanying pathology, according to which the approach to the choice of the type of destructive energy has been chosen. Elements of the pathogenesis of

the development of calcium oxalate nephrolithiasis, which are associated with metabolic processes and the nature of calcium absorption in the intestine, have been revealed. Pathogenetically substantiated types of calcium oxalate nephrolithiasis have been identified, and the principle of differential diagnosis of hypercalciuria and hyperoxaluria types has been developed with the help of laboratory tests and proposed tests (low-calcium test, thiazide test, calcium load test). The approach to development and correction of complex long-term treatment schemes has been improved. What is subject to: 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.

Список публікацій здобувача

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Возианов АФ, Черненко ВВ, Черненко ДВ, Железко АИ. Рентген-эндоскопическое 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).

2. 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).
3. Черненко ВВ, Черненко ДВ, Железко АИ. Функциональное состояние почек после проведенной эндоскопической реканализации стриктур верхних мочевыводящих путей. *Здоровье мужчины*. 2009; 29 (2): 111-114 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
4. 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).
5. 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).
6. Черненко ВВ, Черненко ДВ, Ключ АЛ. Клінічна ефективність комбінованої терапії хворих сечокам'яною хворобою з

використанням біологічно активної добавки Проліт. *Урологія*. 2012; 11 (1): 27-33 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

7. Черненко ВВ, Шило ВМ, Сайдакова НО, Черненко ДВ. Фактори ризику ускладнень після окремих ендоскопічних методів видалення каменя у хворих на уретеролітіаз. *Урологія*. 2012; 2 (61): 41-49 (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, Ключ АЛ, Шило ВН. Шляхи покращання довготривалої функції дренажів при зовнішньому та внутрішньому дрениванні нирок у хворих з обструктивними нефропатіями. *Здоров'є чоловіка*. 2017; 2: 156-160 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
9. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Шило ВН. Уретеролітіаз: особливості госпіталізації, ендоскопічних втручань, частоти та характеру ускладнень. *Здоров'є нації*. 2012; 3 (23): 284-293 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
10. Черненко ДВ, Шило ВМ, Черненко ВВ. Обґрунтування застосування БАД «Проліт» при різних видах нефролітіазу. *Кл.фармація, фармакотерапія*. 2011; 4 (12): 77-85 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу,

оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

11. Черненко ДВ, Шило ВМ, Черненко ВВ. Ефективність комплексного лікування хворих після видалення каменя сечоводу з використанням БАД «Проліт». *Урологія*. 2012; 4 (43): 111-117 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
12. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Ключ АЛ, Шило ВМ. Шляхи покращення довготривалої функції дренажів при зовнішньому та внутрішньому дренуванні нирок у хворих з обструктивними нефропатіями. *Здоровье мужчины*. 2012; (1): 109-114.
13. Черненко ДВ. Профилактика и противорецидивное лечение кальциевого нефролитиаза. *Здоровье мужчин*. 2013; (3): 129-135 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
14. Черненко ВВ, Черненко ДВ, Ключ АЛ. Фитопрофилактика рецидивного нефролитиаза. *Medical Nature*. 2010; (3): 32 – 33 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
15. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Желтовская НИ. Лечение больных с резидуальными камнями почек после перкутанной нефролитотрипсии. *Урология*. 2014; (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).

16. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Желтовская НИ, Савчук ВИ. Метафилактическая терапия больных со смешанными камнями почек. *Здоровье мужчины*. 2015; (2): 31-33 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
17. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Желтовская НИ, Савчук ВИ. Комплексная метафилактика кальций-оксалатного нефролитиаза. *Здоровье мужчины*. 2015; (2): 35-41 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
18. Черненко ДВ. Опыт применения и особенности техники выполнения перкутанной нефролитотрипсии. *Здоровье мужчины*. 2016; (1): 40-44 (Особистий внесок здобувача: ідея дослідження, аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
19. Черненко ВВ, Черненко ДВ, Желтовська НІ, Савчук ВЙ. Комплексне застосування тіазидних діуретиків в метафілактиці кальцій-оксалатного нефролітіазу. *Здоровье мужчины*. 2016; (1): 72-74 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
20. Черненко ВВ, Савчук ВЙ, Черненко ДВ, Желтовська Н.І. Морфологічне дослідження кристалів сечової кислоти та її дигідрату у хворих на транзиторну сечокислу гіперкристалурію. *Урологія*. 2016; 20 (4): 120-121 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації,

статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

21. Черненко ВВ, Савчук ВЙ, Черненко ДВ, Желтовська НИ. Мочекислая гиперкристалурия и ее роль в формировании почечных конкрементов. *Урология*. 2017; 1 (80): 6-9 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
22. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Савчук ВЙ, Желтовська НІ, Бондаренко ЮМ. Сечова кислота і її роль в патогенезі кальцій оксалатного нефролітіазу. *«Здоровье мужчины»*. 2017; (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).
23. Черненко ВВ, Черненко ДВ, Желтовська НІ, Савчук ВЙ, Бондаренко ЮН. Дифференциальная диагностика видов гиперкальциемии и ее роль в метафилактике кальций-оксалатного нефролитиаза. *«Здоровье мужчины»*. 2018; (2): 104-109 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
24. Черненко ДВ, Черненко ВВ, Желтовська НІ, Савчук ВЙ. Кальций-оксалатный нефролитиаз і основи його метафілактики. *«Здоровье мужчины»*. 2018; (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).

- 25.Возіанов СО, Черненко ВВ, Черненко ДВ, Соколенко СТ. Контактна пневматична літотрипсія у лікуванні сечокам'яної хвороби. *«Здоровье Мужчины»*. 2018; 3 (66): 94-97 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
- 26.Черненко ВВ, Савчук ВЙ, Желтовська НІ, Черненко ДВ, Бондаренко ЮМ. Нові можливості в корекції гіперурікемії у хворих на сечокам'яну хворобу та сечокислу гіперкристалурію. *«Здоровье Мужчины»*. 2019; 3 (70): 70-73 (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

Видання, 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 симпозіум 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 симпозіум 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. Возіанов СО, Черненко ВВ, Черненко ДВ, Никуліна ГГ, Мигаль ЛЯ, Желтовська НІ, Савчук ВЙ, Клюс АЛ. В: Тези доп. Всеукраїнської

- наук.-практ. конф. : Актуальні питання урології; 2008; Жовтень 23-24; Чернівці. 2008; 104-109 (тези).
5. Черненко ВВ, Нікуліна ГГ, Желтовська НІ, Мигаль ЛЯ, Савчук ВЙ, Ключ АЛ, 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).
 6. Возіанов СО, Черненко ВВ, Черненко ДВ, Нікуліна ГГ, Дзюрак ВС, Мігаль ЛЯ, Желтовська НІ, Савчук ВЙ, Ладнюк РЄ, Сербіна ІЄ, Ключ АЛ. Маркерні ферменти сечі при обструкції сечоводів. В: Матеріали науково-практичної конференції «Коферменти у медичній практиці» присвяченій 100 річ-чю з дня народження проф. І.В. Савицького; 2011 Жовтень 6-7; Одеса. *Вісник морської медицини*. Одеса; 2011; (3): 104 – 105 (тези).
 7. Черненко ДВ, Черненко ВВ. Профилактика и противорецидивное лечение кальциевого нефролитиаза. В : Тези доп. міжрегіональної наук.-практ. конференції: Актуальні питання сучасної урології, сексопатології та андрології; 2014 Жовтень 16-17; Яремче. Яремче; 2014: 123- 129 (тези та доповідь).
 8. 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).
 9. 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).

10. Нікуліна ГГ, Черненко ВВ, Мигаль ЛЯ, Черненко ДВ, Желтовська НІ, Сербіна ІЄ. 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).
11. Нікуліна ГГ, Черненко ВВ, Мигаль ЛЯ, Черненко ДВ, Желтовська НІ, Сербіна ІЄ. 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.Дніпропетровськ. – с.61-62 (тези та доповідь).
12. Возіанов С.О., Черненко В.В., Мигаль Л.Я., Нікуліна Г.Г., Желтовська Н.І., Черненко Д.В., Ключ А.Л., Негрей Л.Н., Сербіна І.Є. Патент № 129274, UA.МПК51 А 61 В 17/225 Спосіб оцінки ефективності відновлення функціонального стану нирки у хворих на сечокам'яну хворобу після застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії // Деклар.патенту на корисну модель від 25.10.18р
13. Возіанов С.О., Черненко В.В., Мигаль Л.Я., Нікуліна Г.Г., Желтовська Н.І., Черненко Д.В., Ключ А.Л., Негрей Л.Н., Сербіна І.Є. Патент № 139227, UA.МПК51 G01N 33/493(2006/01) Спосіб оцінки динаміки відновлення функціонального стану каналцевого нефротелію у хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз на тлі застосування комплексної метафілактики // Опис до патенту на корисну модель від 26.12.19р
14. Возіанов С.О., Черненко В.В., Мигаль Л.Я., Нікуліна Г.Г., Желтовська Н.І., Черненко Д.В., Ключ А.Л., Негрей Л.Н., Сербіна І.Є. Патент №

135038, UA.МПК51 G01N 33/493(2006/01) A61P 13/12. Спосіб оцінки ефективності метафілактичного лікування хворих на сечокам'яну хворобу після перкутанної нефролітотрипсії // Опис до патенту на корисну модель від 10.06.2019р

- 15.Черненко В.В., Мигаль Л.Я., Желтовська Н.І., Черненко Д.В., Ладнюк Р.Є., Савчук В.Й., Негрей Л.Н. Патент № 142513, UA, МПК (2006.01) G01N 33/493. Спосіб оцінки впливу комплексної метафілактики на динаміку змін основних факторів ризику кальцій-оксалатного нефролітіазу. Друк від 10.06.2020.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	17
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ КАЛЬЦІЙ-ОКСАЛАТНОГО УРОЛІТІАЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1 Метаболізм кальцію	33
1.2 Метаболізм щавлевої кислоти	37
1.3 Механізми формування каменя нирки	41
1.3.1. Первинне збільшення інтерстиціальної абсорбції	59
1.3.2. Нормокальційурічний кальцієвий уролітіаз	60
1.4. Сучасні погляди на методи метафілактики кальцій- оксалатного нефролітіазу з урахуванням метаболізму щавлевої кислоти	62
1.4.1. Патогенетичне лікування хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз	64
1.4.2. Фітотерапія в лікуванні кальцій-оксалатного уролітіазу	65
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	67
2.1. Характеристика клінічного матеріалу	67
2.2. Методи дослідження	71

2.2.1. Методика визначення вмісту оксалату	71
2.2.2. Методика визначення вмісту цитрату	73
2.2.3. Методика визначення вмісту кальцію	74
2.2.4. Методика визначення вмісту гліколату	75
2.2.5. Методика визначення реноспецифічних ферментів (НАГ і β -Гал)	75
2.2.6. Методика визначення вмісту сечової кислоти	77
2.2.7. Методика визначення аналізу транспорт солей	78
2.3. Ультразвукова діагностика	79
2.4. Рентгенологічні дослідження	80
2.5. Комп'ютерно томографічна діагностика	80
2.6. Перкутанна нефролітотрипсія	81
2.7. Контактна уретеролітотрипсія	86
2.8. Методика визначення хімічного складу видалених Конкрементів	87
2.9. Методика статистичної обробки клінічного матеріалу	89
РОЗДІЛ 3. КОНТАКТНІ МЕТОДИ ВИДАЛЕННЯ КОНКРЕМЕНТІВ ВЕРХНІХ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ	93
3.1. Перкутанна нефролітотрипсія	93
3.1.1. Мікро перкутанна нефролітотрипсія	97
3.1.2. Комбінована перкутанна нефролітотрипсія і контактна уретеролітотрипсія	101

3.1.3. Особливості перкутанної нефролітотрипсії	
при ожирінні хворих	103
3.2. Контактна уретеролітотрипсія	105
3.3. Визначення щільності конкрементів верхніх сечовивідних шляхів за показниками Хаунсфілда	109
3.4. Хронічний калькульозний пієлонефрит і його перебіг у хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз	110
3.5. Визначення мінерального складу видалених каменів	114
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КАЛЬЦІЙ- ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛІТІАЗУ	117
4.1. Аналіз історій хвороби у хворих (група порівняння) на кальцій-оксалатний уролітіаз	117
4.2. Характеристика рецидивування кальцій-оксалатного уролітіазу в залежності від раніше використаних методів видалення конкрементів при сечокам'яній хворобі	120
РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИЧНІ ТЕСТИ ТА ЇХ РОЛЬ У ВИЗНАЧЕННІ ТИПІВ ГІПЕРКАЛЬЦІЙУРІЇ	123
5.1. Дієтотерапія при кальцій-оксалатному уролітіазі	124
5.2. Діагностичні тести при гіперкальціємії та гіпероксалуриї	127
5.2.1. Низькокальцієва проба	127
5.2.2. Тіазидна проба	128

5.2.3. Проба з навантаженням кальцієм	128
5.3. Диференційна діагностика гіперкальційурії та гіпероксалурії	129
РОЗДІЛ 6. КОМПЛЕКСНА НИЗЬКОКАЛЬЦІЄВА ДІЄТОМЕТАФІЛАКТИКА В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА КАЛЬЦІЙ-ОКСАЛАТНИЙ УРОЛІТІАЗ	142
6.1. Перебіг та ефективність дієтометафілактики у хворих з низькокальцієвою дієтою	142
6.2. Алгоритм визначення типів гіперкальційурії	147
6.3. Динаміка показників факторів ризику рецидивування кальцій-оксалатного нефролітіазу та ефективності проведеної дієтометафілактики	148
Висновки	
РОЗДІЛ 7. КОМПЛЕКСНА ТІАЗИДНА МЕТАФІЛАКТИКА КАЛЬЦІЙ-ОКСАЛАТНОГО УРОЛІТІАЗУ	155
7.1. Перебіг та ефективність тіазидної метафілактики у хворих кальцій-оксалатним уролітіазом при гіпероксалурії	155
7.2. Ускладнення перебігу тіазидної метафілактики та шляхи їх корекції	166
Висновки	
РОЗДІЛ 8. ФУНКЦІОНАЛЬНО-ВІДНОВНИЙ СТАН НИРОК У ХВОРИХ НА КАЛЬЦІЙ-ОКСАЛАТНИЙ УРОЛІТІАЗ ПРИ ПРОВЕДЕННІ МЕТАФІЛАКТЧНОЇ ТЕРАПІЇ	170

8.1. Радіоізотопна ренографія у хворих кальцій- оксалатним уролітіазом при проведенні метафілактики	170
8.1.1. Функціональний стан нирок в залежності від виду хірургічного видалення каменів нирки	176
8.2. Стан реноспецифічних ферментів при проведенні метафілактичних заходів	180
РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
ВІСНОВКИ	188
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	214
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	218

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

УРЛТ – уретеролітотрипсія

MicroPCNL – мікро перкутанна нефролітотрипсія

ЩК – щавлева кислота

Тмах – період виведення радіофарм препарату

Т_{1/2} – період напіввиведення радіофарм препарату

ЕНП – ефективний нирковий плазмоток

ПВ – показник Вінтера

НАГ – N-ацетил-Д-глюкозамінідаза

β-ГАЛ – бета-галактозидаза

ПТГ – паратиреоїдний гормон

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження:

Сечокам'яна хвороба є однією з найбільш складних проблем в урології. В Україні уролітіаз посідає друге місце у структурі захворюваності сечовивідних шляхів. Частка кальцій-оксалатного уролітіазу, серед інших типів сечокам'яної хвороби, сягає 75% [7, 77, 97], рецидивування становить до 56%. Хірургічні методи видалення каменів ВСШ, незважаючи на наявність новітніх технологій, не вирішують проблему рецидивного каменеутворення.

Серед основних причин каменеутворення виділяють екзогенні фактори, пов'язані з погіршенням екологічного стану, зміною демографічної ситуації, гіподінамією, наявністю супутніх захворювань, якістю харчування, та ендогенні фактори, які пов'язані з порушенням утворення щавлевої кислоти в печінці. Основними проявами кальцій-оксалатного уролітіазу є гіпероксалурія та гіперкальційурія.

Гіпероксалурія проявляється у понад 55-60% хворих на CaOx уролітіаз. Виділяють два основних види оксалурії: первинна – гіпероксалурія I типу, це вроджена спадкова тубулопатія (насьогодні виявлено понад 100 генетичних мутацій). Гіпероксалурія I типу (з часом до 20 років) призводить до оксалозу нирок і потребує трансплантації нирок та печінки. Важливою для подальшого вивчення є гіпероксалурія вторинна – екзогенна, дієтичного походження. Вторинна гіпероксалурія об'єднує стани з підвищеним вмістом оксалату в сечі вторинно, що, в свою чергу, викликає порушення гомеостазу в організмі.

У випадках перебігу кальцій-оксалатного уролітіазу гіперкальційурія присутня в 40-45%, але в хімічному складі конкрементів, при будь якому вмісті оксалату, є значна частина кальцію. Гіперкальційурію також

розділяємо на первинну гіперкальційурію I типу, та вторинну – гіперкальційурія II типу.

Вторинна гіперкальційурія (абсорбтивна) потребує детальної діагностики, тому що загальним проявом гіперкальційурії є: абсорбтивна гіперкальційурія I та II типу, резорбтивна гіперкальційурія, гіперпаратіреоз, абсорбтивна гіперкальційурія III та IV типу. Всі типи гіперкальційурії потребують направленої ідентифікованої терапії.

Основним напрямком в лікуванні кальцій-оксалатного уrolітіазу є лікування вторинної (абсорбтивної) гіперкальційурії та гіпероксалурії, гіперурікурії. Вивчення факторів ризику уrolітіазу і їх перебіг в процесі лікування, мають намір визначити лікувальну тактику та розробити метафілактику рецидивів.

Розробка діагностичних тестів гіперкальційурії, гіпероксалурії покращить діагностику та лікування типів гіперкальційурії та призначення дієтотерапії підвищить ефективність метафілактики.

Значна поширеність кальцій-оксалатного уrolітіазу, високий рівень рецидивування та відсутність ефективної метафілактики обумовлюють актуальність пошуку шляхів удосконалення протирецидивного лікування і визначають актуальність і важливість вибраної теми 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 планових науково-дослідних робіт: «Розробити нові патогенетично обґрунтовані схеми протирецидивного лікування ідіопатичного кальцій-оксалатного нефролітіазу на основі вивчення особливостей його клінічного перебігу», номер державної реєстрації: 0114U000097.

Мета дослідження:

Покращити результати лікування хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз шляхом удосконалення диференційної діагностики типів гіперкальційурії та гіпероксалурії патогенетично обґрунтованої комплексної метафілактики, яка оснований на вивченні порушень кишкової абсорбції та каналцевої ниркової реабсорбції кальцію і оксалату, при цьому розробити клінічні методи їх корекції, прослідкувати ефективність протирецидивного лікування.

Завдання:

1. Характеристика 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 гіперкальційурії та гіпероксалурії.
4. Визначити типи гіперкальційурії та гіпероксалурії 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 гіперкальційурії.
7. Обґрунтувати застосування тіазидної терапії в комплексній схемі метафілактики у випадках з гіпероксалурією.
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, діагностика, лікування, метафілактика його різновидів.

Методи дослідження:

Всім хворим проводили загально клінічні дослідження крові, біохімічні дослідження крові: білірубін (метод Єндрашена-Клегорна), тимолова проба (метод Хуерго-Попера), фібриноген (ваговий метод) – етаноловий тест, кальцій (мурексидний метод), рівень сечової кислоти, оксалат (W.B.Jakoby), гликолат (H.V.Bergmeyer).

Біохімічні дослідження сечі та крові: кальцій, оксалат, гліколат, сечова кислота, цитрат.

Ультразвукова діагностика, рентгенологічні обстеження, радіоізотопна ренографія, за показаннями проводилась комп'ютерна діагностика з виконанням денситометрії конкрементів, дослідження гормонів.

Цифровий матеріал, отриманий у процесі обстеження та лікування хворих, оброблений математично за допомогою методу варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

Наукова новизна одержаних результатів:

Дана оцінка виявленим особливостям результатів ендоскопічних методів видалення кальцій-оксалатних конкрементів в залежності від їх локалізації, кількості 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 гіперкальцієурії з рекомендаціями низькокальцієвої дієтометафілактики; при високих показниках гіпероксалурії та переважним вмістом оксалату у видалених сечових каменях – застосування тіазидної метафілактики.

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, оснований 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 на нових лабораторних проб та тестів для виявлення типів кальцій-оксалатного нефролітіазу
- 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:

Ідея роботи запропонована науковим консультантом. Спільно з дисертантом розроблена методологічна основа роботи, мета, завдання та алгоритм досліджень.

Автором особисто проведений патентно-інформаційний пошук, вивчення матеріалу історій хвороби. Всі оперативні втручання по видаленню конкрементів ВСШ проведені самостійно автором.

Клінічні, біохімічні, функціональні, радіологічні дослідження виконані разом з фахівцями відповідного профілю ДУ «Інституту урології НАМН України» та лабораторій ДУ «Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України», Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко НАМН України, Інститут геохімії, мінералогії та рудоутворення ім. М.П. Семененка НАН України.

Дисертантом самостійно проводились метафілактичні заходи лікування хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз, амбулаторний та клінічний контроль перебігу метафілактики. Самостійно проведено обробка одержаних результатів, оформлення таблиць, малюнків. Формування

висновків, наукової новизни та практичної цінності роботи виконувались спільно з науковим консультантом.

Апробація результатів дисертації:

Основні положення дисертаційної роботи та результати наукових досліджень обговорені на засіданнях Вченої Ради ДУ «Інституту урології НАМН України»

Публікації :

Наукові результати, отримані дисертантом і викладені у даній роботі, опубліковані у 41 працях, із них 27 статей у профільних наукових журналах ліцензованих ДАК України, 4 патенти України на корисну модель, 8 тези доповідей. Три доповіді на конгресах асоціації урологів України, та 5 доповідей на регіональних конференціях.

РОЗДІЛ 1. ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ КАЛЬЦІЙ-ОКСАЛАТНОГО УРОЛІТІАЗУ

Огляд літератури:

Сечокам'яна хвороба (СКХ) є значною проблемою в державному значенні [6, 13, 54, 78]. Хворіють люди всіх вікових груп, значною мірою молоді вікові категорії [96, 100]. На жаль, останні 10-15 років відмічається значне зростання захворюваності [148, 175, 211], що характеризується формуванням зі складників сечі в нирках і/або сечових шляхах каменя або кількох каменів [7, 56, 68].

Розповсюдженість сечокам'яної хвороби [СКХ] на Україні посідає друге місце серед усіх урологічних захворювань після інфекцій сечових шляхів [9,30, 38], четверте — серед причин інвалідності внаслідок урологічної патології, яка за останні 4 роки зросла у 1.2 рази. Кількість хворих сягає понад 160 тисяч осіб – це 973.5 випадків на 100 тисяч дорослого населення [70, 227, 259].

Темп приросту поширеності СКХ на рік складає 0.16-0.22, частота СКХ сягає 30-45% від усієї урологічної патології, близько 50% цієї кількості становлять камені сечоводів [6, 7, 12, 14, 47]. Левову частку складає кальцій-оксалатний нефролітиаз (до 80%) [176, 192, 213]. Щороку в Україні виконується понад 2000 нефректомій з приводу сечокам'яної хвороби [56, 61, 62, 63].

Сечокам'яна хвороба трапляється на всіх континентах і в усіх країнах з частотою 10—30 випадків на 1000 осіб дорослого населення і становить 30—40% усіх урологічних захворювань [16, 40, 46, 77]. Зважаючи на значну поширеність захворювання, тенденції до його прогресування, важкий клінічний перебіг та кількість ускладнень сечокам'яної хвороби, її сміливо

можна віднести до однієї із найважливіших проблем сучасної медицини [6, 14, 93, 185].

Частота рецидивування уролітіазу становить від 18% до 56% (в залежності від мінерального складу) [201, 224, 264]. Так протягом першого року після видалення каменя, рецидивне каменеутворення спостерігається у 10-15% хворих [78, 100, 124, 175]. Через 5 років цей показник сягає ві 50% і вище, а через 20 років рецидиви встановлено у 75% хворих, при цьому оксалатний нефролітіаз складає до 60% [198, 225, 231].

Хворіють на СКХ здебільшого люди молодого працездатного віку (від 25 до 50 років) [4, 7, 46, 54, 60, 72]. Захворювання протікає з явищами гострого та хронічного пієлонефриту, частими рецидивами СКХ (30-80%) [75, 88, 89, 92, 97, 116, 123, 124], що призводить до виникнення ниркової недостатності, інвалідизації (майже у 20% хворих) та навіть смертності хворих [147, 158, 188, 214, 227, 248].

Згідно даних Європейської Асоціації урологів, близько 5-10% всього населення Європи та Північної Америки страждає на уролітіаз [84, 98, 109, 115]. В індустріально розвинених країнах щорічне збільшення кількості випадків вперше виявленої сечокам'яної хвороби складає 1800-2000 випадків на 1 млн населення [124, 154, 198]. В Європі сечокам'яною хворобою хворіє до 6-9% людей різного віку [97, 98, 110, 115].

Наявність ендемічних осередків захворюваності на сечокам'яну хворобу (Кавказ, держави Балканського півострова, Туреччина, Австралія, Індія, Бразилія), де щорічна захворюваність становить у середньому 2,5—3,6 на 10 тис. жителів [117, 130, 145, 162]. Розповсюдженість СКХ сягає у жителів Середньої Азії 15%, Крайньої Півночі 13%, у північних районах США до 13% [201, 253, 257, 269]. Відсоток хворих на СКХ у Саудівській Аравії сягає 20% [2, 6, 7, 8, 10, 16, 22]. Такі дані свідчать про значний вплив

чинників зовнішнього середовища і географічних умов на виникнення і розвиток сечокам'яної хвороби [27, 31, 33, 39, 61, 72].

Єдиної концепції етіопатогенезу сечокам'яної хвороби нині немає, оскільки на її розвиток впливає стан багатьох органів і систем організму [76, 84, 88, 94, 98, 115]. Також впливають погані соціально-економічні умови, забруднення зовнішнього середовища тощо. З огляду на це сечокам'яну хворобу відносять до, так званих, хвороб цивілізації [117, 137, 140, 181, 183].

1.1 Метаболізм кальцію:

До 99% всього кальцію зібрано в кістках, в основному у вигляді гідроксиапатиту. У дітей загальна кількість кальцію становить близько 400 мг/кг, тоді як у дорослих цуй показник сягає 960 мг/кг. Кальцій в організмі бере участь в процесах згортання крові, взаємодії між клітинами, екзо- і ендоцитозу, м'язового скорочення і проведення нервових імпульсів.

Механізми регуляції кальцієвого обміну спрямовані, по-перше, на забезпечення нормального росту і мінералізації кісткової тканини і, подруге, на підтримку концентрації кальцію в крові в дуже вузьких межах, без чого неможливі багато фізіологічних функцій. Друге завдання виявляється важливішим і нормальна концентрація кальцію в крові може підтримуватися ціною зниження мінералізації кісток [128, 147, 175].

Кальцій є двовалентний катіон. У вільній, або іонізованій, формі знаходиться трохи менше 50% загальної кількості кальцію в крові. Інша його частина пов'язана з білками (головним чином, з альбуміном) і приблизно 10% утворює солі з такими аніонами, як фосфат, цитрат або сульфат. Функції клітин залежать від іонізованого кальцію, і саме його концентрація регулюється гомеостатическими системами організму. Кожен 1г% альбуміну в сироватці крові пов'язує приблизно 0,8 мг% кальцію.

Концентрація кальцію в сироватці крові регулюється складною гормональною системою. У гострих випадках ця система використовує великі запаси кальцію в кістках. У хронічній же ситуації має підтримуватися рівновагу між всмоктуванням кальцію в шлунково-кишковому тракті і його виведенням (головним чином, з сечею).

Збереження і збільшення загального вмісту кальцію в організмі вимагає його всмоктування в шлунково-кишковому тракті, яке відбувається в основному в дванадцятипалій і тонкій кишці. Хоча при високому вмісті кальцію в дієті деяка його частина всмоктується пасивно, основна його кількість, особливо при низькому споживанні, поглинається за допомогою системи активного транспорту.

Вітамін D (1,25-дигідроксिवітамін D) стимулює активний транспорт кальцію, посилюючи продукцію кальційзв'язуючих білків і активуючи кальцієвий насос. При дефіциті активного вітаміну D всмоктування кальцію в шлунково-кишковому тракті значно знижується. Для синтезу 1,25-дигідроксивітаміну D необхідно спочатку гідроксилювання вітаміну D в печінці з утворенням 25-гідроксивітаміну.

Далі ця сполука перетворюється в нирках під дією 1-альфа-гідроксилази в 1,25-дигідроксивітамін D. Модифікація синтезу 1,25-дигідроксивітаміну D - важливий механізм регуляції кальцієвого балансу. Паратгормон, паратиреоїдного гормон (ПТГ), секретується паращитовидних залозами у відповідь на зниження рівня кальцію в крові, стимулює ниркову 1-альфа-гідроксилази, в результаті чого утворюється більше 1,25-дигідроксивітаміну D і таким чином посилюється всмоктування кальцію в кишківнику. Секреція ПТГ опосередковується кальцієвими рецепторами, розташованими на клітинах паращитовидних залоз [175].

Якщо 1,25-дигідроксивітамін D контролює всмоктування кальцію в шлунково-кишковому тракті, то екскреція цього катіона контролюється нирками. Кальцій, як не пов'язаний з білками - кальцій сироватки крові, так і той що знаходиться в комплексі з аніонами, вільно фільтрується в ниркових клубочках і надходить в проксимальні каналці. В каналцях реабсорбується приблизно 99% профільтрованого кальцію, причому більше 50% - в проксимальних каналцях.

Подальша реабсорбція кальцію відбувається в петлі Генле, дистальних каналцях і збірних трубочках. У проксимальному каналці і петлі Генле кальцій реабсорбується разом з натрієм. Це дуже важливо для клініки. Збільшення внутрішньосудинного об'єму при гіперкальціємії шляхом введення фізіологічного розчину знижує реабсорбцію натрію і значно збільшує ниркову екскрецію кальцію. Екскреція кальцію зростає і при пригніченні реабсорбції натрію в петлі Генле петльових діуретиків, наприклад фуросемідом.

Гіперкальціурія сприяє усуненню гіперкальціємії, але постійне використання петльових діуретиків підвищує ризик нефрокальциноза і утворення каменів в нирках. Головний регулятор екскреції кальцію з сечею - ПТГ. Він посилює реабсорбцію кальцію в висхідній частині петлі Генле і дистальному відділі нефрона. Реабсорбція кальцію в дистальному відділі нефрона посилюється під дією 1,25-дигідроксिवітаміна D. За відсутності ПТГ екскреція кальцію з сечею зростає. До того ж призводять гормон росту, метаболічний ацидоз, тиреоїдні гормони, гіперфосфатемія, глюкагон, осмотичний діурез, гіперволемія, петльові діуретики та тривале голодування.

Незважаючи на всю важливість регуляції ниркової екскреції кальцію, основну роль відіграє регуляція його всмоктування в шлунково-кишковому

тракті. При широких коливаннях споживання кальцію його екскреція з сечею змінюється незначно.

У гострих ситуаціях рівень кальцію в сироватці підтримується за рахунок змін його великих запасів в кістках. ПТГ збільшує кількість і активність остеокластів, які розчиняють кістка і вивільняють кальцій. Крім того, він підвищує активність 1-альфа-гідроксилази в нирках, що прискорює перетворення 25-гідроксिवітаміну D в 1,25-дигідроксивітамін D. Ця активна форма вітаміну в свою чергу підсилює мобілізацію кальцію з кісток [189, 190]. Кальцитонін, що секретується парафоллікулярними клітинами щитовидної залози при гіперкальціємії, послаблює дію остеокластів на кістку і збільшує екскрецію кальцію з сечею.

Для розуміння патофізіології порушень кальцієвого обміну важливо враховувати взаємодоповнюючі ефекти ПТГ і вітаміну D. ПТГ посилює екскрецію з сечею фосфату і бікарбонату. Це компенсує вивільнення фосфату і підстав, яке відбувається в процесі стимулюваної ПТГ резорбції кісткової тканини. Посилене виведення фосфату з сечею пояснює гіпофосфатемію, часто розвивається при гіперпаратиреозі. 1,25-дигідроксивітамін D, синтез якого під дією ПТГ прискорюється, за механізмом негативного зворотного зв'язку гальмує секрецію ПТГ. Цей ефект відіграє важливу роль у розвитку вторинного гіперпаратиреозу при хронічній нирковій недостатності.

При ниркових захворюваннях утворення 1,25-дигідроксивітаміну D зменшується, що призводить до зниження всмоктування кальцію в шлунково-кишковому тракті. Гіпокальціємія підсилює секрецію ПТГ, яка при дефіциті 1,25-дигідроксивітаміну D не гальмувати; в результаті цього і розвивається вторинний гіпопаратиреоз. 1,25-дигідроксивітамін D

посилює також всмоктування фосфату в кишечнику, але цей процес залежить від вітаміну в меншій мірі, ніж всмоктування кальцію [189, 190].

1.2. Метаболізм щавлевої кислоти

Щавлева кислота, також етандіювая кислота - органічна сполука, найпростіша двухосновна гранична карбонова кислота, з формулою HOOC-COOH . Належить до сильних органічних кислот. Солі та складні ефіри щавлевої кислоти називаються оксалатами. У природі міститься в рослинах у вільному вигляді і у вигляді оксалатів калію і кальцію. Вперше щавлева кислота синтезована в 1824 році німецьким хіміком Фрідріхом Велером з диціану [71, 72, 120, 175].

Щавлева кислота помірно токсична. Солі щавлевої кислоти – оксалати (оксалат кальцію і оксалат магнію) дуже погано розчиняються у воді і осідають в нирках у вигляді конкрементів різного розміру [71, 72, 120, 175].

Оксалат кальцію - сіль лужноземельного металу кальцію і органічної двухосновной щавлевої кислоти з формулою CaC_2O_4 . Оксалат кальцію утворює безбарвні кубічні кристали. Спадкову схильність в нашій країні прийнято розглядати як аномалію конституції. Ще на початку ХХ століття М.С. Масловим вперше описані аномалії конституції - «діатез» у дітей. Пізніше в роботах М.С. Ігнатової і Ю.Є. Вельтіщева були описані сечокислий і оксалатний діатези.

Оксалурия є проявом підвищеної екскреції щавлевої кислоти, яка в свою чергу представляє кінцевий продукт ряду сполук: гліцину, серину, гідроксипролина. Щодня з їжею в організм надходить 80-1200 мг солей щавлевої кислоти, яка в сироватці крові має екзогенне і ендогенне походження. Екзогенна щавлева кислота з'являється в результаті абсорбції з травного тракту (30,0%), ендогенна є кінцевим продуктом метаболізму

аскорбінової і гліоксилової кислот. Надлишок оксалатів виводиться переважно нирками і частково через травний тракт.

Кальцій оксалат моногідрат - СОМ - це компактна речовина коричневого або чорного кольору, яке формується переважно при високій концентрації щавлевої кислоти в сечі. Відомо, що найбільш термодинамічно стабільна форма оксалату кальцію СОМ є основним ядром ниркових каменів.

Підвищений рівень оксалату кальцію в сечі призводить до формування кальцій оксалат дигидрата - СОД, який має нижчу здатність утворювати в сечі великі кристали і міцні адгезивні зв'язки з клітинами уротелия. При мікробно-запальному процесі (пієлонефрит) щавлева кислота взаємодіє з іонами кальцію, утворюючи нерозчинні солі оксалату кальцію, які осідають на білкову матрицю, формуючи мікроліти [71, 72, 120, 175].

Зміна метаболізму щавлевої кислоти спостерігається при запальних процесах в кишечнику, розладі моторики і кровопостачання, дисбактеріозі, ензимної недостатності, целіакії [85, 175, 194]. Ризик кристалоутворення і нефролітіазу збільшується при поєднаній патології сечової і біліарної систем у зв'язку зі зниженою кристалоінгібуючою активністю сечі, підвищеною іонізацією Са ++ і зниженою іонізацією Mg ++, що зменшує розчинність солей і сприяє процесу кристалізації [202, 207, 208].

Формування оксалату може бути пов'язано з діяльністю аеробної мікрофлори кишечника. Кишкова мікрофлора сприяє розщепленню полісахаридів з утворенням гексоз, які окислюються до щавлевої кислоти і при взаємодії з іонами кальцію утворюють нерозчинний осад оксалату кальцію в сечі [137, 175]. Порушення відтоку сечі сприяє закріпленню мікролітів до уротелию в умовах підвищеної концентрації мукополісахаридів [139, 144, 148, 153].

Важливу роль в порушенні обміну щавлевої кислоти грає зниження кількості колоній бактерій *Oxalobacter formigenes* в шлунково-кишковому тракті, які розщеплюють близько 50,0% екзогенного оксалату, таким чином, регулюють його рівень в плазмі. Відсутність *Oxalobacter formigenes* в кишківнику або зменшення їх сприяє підвищенню доступності оксалату для абсорбції та підвищення його концентрації в крові і сечі [159, 160, 175, 180].

В останні роки вивчається значення Нанобактерії як одного з етіологічних факторів у формуванні оксалатних мікролітів. На думку Miftsioplu N. зі співавторами (2014), нанобактерії (80-120 нм) здатні утворювати комплекси на своїй поверхні, які служать ядром для зростання і агрегації оксалату кальцію.

Причиною утворення кальцію оксалату (CaOx) і оксалатних конкрементів у нирках може бути надмірне надходження оксалату з їжею, посилений синтез щавлевої кислоти в організмі, підвищення кишкової проникності в результаті дефіциту кальцію в просвіті кишківника [99, 143, 148]. При вживанні великої кількості жиру з їжею жирні кислоти пов'язують кальцій. Це викликає підвищене проникнення щавлево-оцтової кислоти через слизову оболонку кишечника і збільшене її надходження через нирки в сечу [202, 207, 209, 210, 212].

У нормі оксалати, які містяться в продуктах харчування, зв'язуються з кальцієм в просвіті кишечника і виводяться з організму з калом у вигляді нерозчинного кальцію оксалату. Надмірна абсорбція оксалатів в кишечнику, яка пов'язана з порушенням перетравлення жирів, - найбільш часта причина оксалурії [184, 208]. Тому при оксалурії, пов'язаної з патологією органів травлення, рекомендують знизити споживання жиру для запобігання посиленого всмоктування солей щавлевої кислоти [209, 210, 212].

Важливу роль у розвитку оксалатних сечових каменів відіграє порушення виділення нирками захисних колоїдів, що містять щавлеву кислоту в розчинному стані [84, 148, 209]. До дефіциту захисних колоїдів призводить недостатнє надходження з їжею вітамінів А, В, D і особливо вітаміну В6 і магнію (дослідження причин виникнення СКХ підтверджують багаторазово, що Ох в сечі виявляються переважно у жителів областей з природним дефіцитом вітаміну В6 і нестачею магнію в питній воді та продуктах) [210, 212]. Вітамін В6 сприяє переходу глікоколу в серин, що запобігає утворенню альдегіду, з якого в організмі людини шляхом оксидативного утворюється щавлева кислота (Ох) [69, 76, 110].

У хімічній реакції, що веде до утворення кристалів, беруть участь тільки іонізовані форми каменеутворюючих речовин. Так, кількість іонізованого кальцію в сечі становить 40 - 50%. У нормальних умовах іон магнію пов'язує 30 - 40% оксалатів в сечі, конкуруючи таким чином з кальцієм [148]. У зв'язку з хімічним антагонізмом кальцію і магнію додаткове вживання магнію зменшує утворення оксалату кальцію. Підвищення продукції Ох в організмі викликає також надмірне вживання аскорбінової кислоти, яка метаболізується в організмі в щавлеву кислоту.

Гіпероксалурія. Перш ніж переходити до розгляду причин оксалатного нефролітиазу відзначимо, що згідно з сучасними уявленнями, найважливішою ланкою патогенезу оксалатного нефролітиаза є утворення в інтерстиціальному просторі між базальними мембранами тонкого відділу петлі Генле і ниркового сосочка мінерал-органічних відкладень (бляшок Рендалла).

Їх вихід в сечовий простір внаслідок пошкодження або загибелі нефроцитів, і формування на них під дією рушійних сил кристалізації оксалатних каменів [132, 156, 191, 196]. В умовах наявності метаболічних

порушень (гіперкальціурія, гіперфосфатурия) цей факт, мабуть, набуває ключового значення в розвитку оксалатного нефролітиаза [2, 7].

1.3. Механізми формування каменя нирки:

Бляшки Рендалла: Процес каменеутворення в нирці можна частково розглядати як результат недостатнього утворення захисних колоїдів нирковими елементами. Дисколлоидоурии є найбільш імовірною причиною сечового каменеутворення [181, 196]. Важливим фактором у виникненні дисколлоидоурии служить зміна функції нирки, обумовлене розладом регуляції кровообігу в ній і порушення лімфовідтоку.

У разі порушення рівноваги між колоїдами і кристалоїдами сечі солі починають випадати в осад і викристалізовуватися. Колоїди, наявні в сечі, оберігають кристалоїди від випадання навіть з перенасиченого розчину. Таким чином, для каменеутворення важливо не тільки перенасичення сечі кристаллоїдами, а й зменшення захисних колоїдів в ній. Первинний камінь часто є наслідком локалізованого патологічного процесу в ниркових сосочках.

Для виникнення каменю необхідні попереднє порушення кровообігу в сосочку, поява лимфостазу, пошкодження уротелію сосочка. Як показав А. Randall (1936), в просвіті збірних каналців ниркового сосочка, поблизу його верхівки, відкладаються вапняні солі, що утворюють матрицю каменю [132, 140, 156]. У міру зростання матриці уротеліальний покрив сосочка відпадає і утворюється ранка, покривається кальцієвими солями у вигляді бляшки, що отримала назву бляшки Рендала. Бляшка вступає в контакт з сечею, стаючи центром адсорбції для кристалоїдів і колоїдів сечі [181, 191, 196].

Виниклий таким чином невеликий камінь потім відривається від сосочка, проникає в чашечку і ниркову миску. Основа матриці каменю складається з органічної субстанції, яка разом з кристаллоїдами сечі бере участь в подальшому будівництві каменю. Органічна субстанція і її роль організуючого компонента в каменеутворюючому процесі є першочерговою [71, 72, 120, 175].

Поряд з цим W. Воусе (1969) на підставі вивчення імунологічних реакцій з мукопротеїна показав, що в утворенні ниркових каменів беруть участь патологічні уромукоїди, що утворюються в звивистих каналцях нирки. У деяких випадках виникнення каменів генетично пов'язане з некротичним папіллітом [132, 156, 196]. У багатьох випадках нефролітиазу спостерігається тісний зв'язок між сечовий інфекцією і виникненням ниркового каменя [49].

У генезі нефролітиазу має значення порушення ендокринної кореляції. Так загально відомі процеси каменеутворення в нирках при захворюваннях паращитовидних і щитовидної залоз і ін. Гіперфункція паращитовидних залоз, аденома їх нерідко служать причиною множинних відкладень солей кальцію в паренхімі однієї або обох нирок, створюючи картину нефрокальцинозу. За даними більшості дослідників, гіперпаратиреоїдизм зустрічається в середньому у 5-6% осіб, які страждають на сечокам'яну хворобу [2, 29, 105, 109, 131, 193].

Гіперкальціурія може бути пов'язана з підвищеною функцією паращитовидних залоз (гіперпаратиреоїдизм) і захворюваннями кісткової системи (остеоїєліт, туберкульоз, пухлини). Збільшене надходження гормону паращитовидних залоз в кров призводить до деструкції кісткової тканини і тим самим посиленому надходженню в кров і сечу кальцію і фосфору. Так як одночасно гормон паращитовидних залоз знижує

канальцеву реабсорбцію фосфору, то при гіперпаратироїдизмі спостерігаються гіперкальціурія і гиперфосфатурия поряд з гіперкальціємією і гіпофосфатемією.

Згідно з сучасними поглядами, вирішальними у виникненні сечокам'яної хвороби є порушення ниркового кровотоку, розлади функцій ниркових канальців і інтерстицію, що призводять до утворення в нирковій паренхімі невластивих їй білків (мукопротеїди) - органічної основи каменя. Мінералізація білкового каркаса є вторинним процесом. Велике значення при цьому мають затримка в нирковій тканині колоїдних тілець внаслідок порушення лімфатичного дренажу нирки, перевантаження лімфатичних судин мікролітами з подальшою облітерацією цих судин однієї з мальпігієвих пірамід (Carr R., 1969).

Однак для каменеутворення необхідні наступні умови: а) певна реакція сечі; б) перенасичення сечі солями, які випадають в осад або утримуються в ній в розчиненому стані; в) вміст у сечі певної кількості колоїдів чи організованих білкових речовин (фрагменти епітеліальних клітин, бактерій, фібрину та ін.), на які згодом осідають солі і потім перетворюються в конкременти. Оскільки єдиної причини утворення каменів немає і етіологія ще багато в чому не з'ясована, правильніше говорити не про причини каменеутворення, а про фактори, що сприяють цьому процесу.

Процес каменеутворення в нирці можна частково розглядати як результат недостатнього утворення захисних колоїдів нирковими елементами. Важливим фактором у виникненні дисколлоидоурии служить зміна функції нирки, обумовлене розладом регуляції кровообігу в ній і порушення лімфовідтоку. У разі порушення рівноваги між колоїдами і кристалоїдами сечі солі починають випадати в осад і викристалізовуватися. Колоїди, наявні в сечі, оберігають кристалоїди від випадання навіть з

перенасиченого розчину. Зростання каменю відбувається шляхом відкладення на ньому чергуються концентричних шарів мукополісахаридів і кристалоїдів.

Ролі аліментарних чинників у розвитку нефролітіазу належить істотна роль. Будь-яке одноманітне харчування може бути стимулом до розвитку сечокам'яної хвороби. Не виключається вплив авітамінозів (наприклад, роль А-гіповітамінозу), проте цей фактор може лише сприяти утворенню деяких видів ниркових конкрементів.

Велике значення в рецидивах нефролітіазу мають розлади функції печінки. Сімейна доброякісна гіперкальціємія (гетерозиготна гіпокальціуріческа гіперкальціємія) є рідкісним захворюванням з аутосомно-домінантним успадкуванням, обумовленому дефектами рецепторів Ca^{++} на паратіроціти і клітинах ниркових каналців.

Причина - инактивирующие мутації гена рецептора. Мутації домінантно-негативні, таким чином мутантний ген пригнічує експресію нормального гена. Мутантні рецептори пов'язують Ca^{++} гірше, ніж нормальні рецептори. Тому клітини - носії мутантних рецепторів - реагують на їх сигнал так, як ніби концентрація кальцію в сироватці знижена.

В результаті в паращитовидних залозах секретуються надлишкові кількості ПТГ, а в нирках посилюється реабсорбція кальцію. Паращитовидні залози зазвичай не змінені; іноді спостерігається гіперплазія головних паратироцитів.

Вочевидь необхідна спільна доля в цьому складному процесі багатьох причин. До основних екзогенних і ендогенних факторів, які беруть участь в генезі нефролітіаза, відносять наступні:

I. Зміни в нирках і сечових шляхах:

1) вроджені аномалії, що створюють стаз сечі;

- 2) процеси, що призводять до обструкції сечових шляхів;
- 3) нейрогенні захворювання (дискінезії) сечових шляхів;
- 4) запальні та паразитарні захворювання сечових органів (пієлонефрит, цистит, уретрит, шистосомоз і ін.);
- 5) травма сечових органів;
- 6) сторонні предмети в сечових шляхах.

II. Функціональні порушення печінки і шлунково-кишкового тракту:

Посилене всмоктування оксалатів з їжі і обумовлене цим їх підвищене виведення із сечею (вторинна оксалурія) розвиваються при порушенні всмоктування жирів.

Причин порушення всмоктування багато: надмірне зростання бактерій, хронічний панкреатит, хронічний холецистит, єюно-ілеоанастомоз при ожирінні, велика резекція тонкої кишки при хронічних запальних захворюваннях кишечника.

При порушеннях всмоктування жирів замість оксалату, кальцій зв'язується з жирними кислотами, тому вільний оксалат надходить в товсту кишку і всмоктується. Крім того, всмоктуванню оксалату сприяють жирні кислоти і жовчні кислоти, які надходять в товсту кишку і пошкоджують слизову.

При нормальній функції кишечника і при надмірному споживанні оксалатів з їжею рівень оксалату в сечі теж підвищується, але в меншій мірі, ніж при вторинної оксалурії. Первинна оксалурія зустрічається рідко. У хворих вже в дитинстві утворюються сечові камені з оксалату кальцію.

Первинна оксалурия типу I успадковується аутосомно-рецесивно; для неї характерна недостатність пероксисомного ферменту аланін-гліоксілат-амінотрансферази.

Оксалурия типу II виникає через недостатність гліцератдегідрогенази.

Утворення оксалатів (з подальшою оксалурією) посилюється при отруєнні етиленгліколем і метоксифлураном. При оксалурии будь якої етіології має місце високий ризик виникнення тубулоінтерстичіальних хвороб нирок та утворення каменів.

При вторинній оксалурії гарні результати дають аніоно-обмінні смоли холестирамін, 8-16 г/добу в середину, і корекція порушень всмоктування жиру поряд з обмеженням його споживання. Харчовий ланцюг - призначення лактату кальцію (8-14 г/добу всередину), який пов'язує в просвіті кишківника оксалати.

При первинній оксалурии показане вживання надлишкової рідини, фосфат калію або комбіновані препарати фосфату калію і препарати фосфату натрію, піридоксин (25-200 мг / добу). Корисним може бути цитрат.

Однак навіть при правильному лікуванні сечокам'яна хвороба часто рецидивує і призводить до незворотної ниркової недостатності.

III. Порушення обміну речовин:

1) Ідіопатична гіперкальціурія. Ідіопатична гіперкальціурія є найбільш поширеною причиною гіперкальційурії з нормокальціємії - вважають так звану ідіопатичну гіперкальційурією.

Ця назва говорить про те, що етіологія даного патологічного стану нам невідома. Оскільки у деяких з цих хворих може бути рання стадія первинного гіперпаратиреоїдизму, слід періодично визначати у

них вміст кальцію в плазмі крові, особливо в тих випадках, коли рівень фосфатів у плазмі знижений.

Посилене вивільнення кальцію з кісток, як, наприклад, при швидко прогресуючому остеопорозі (коли втрата матриксу супроводжується вторинною декальцифікацією) або при тривалому ацидозі (коли посилена іонізація солей кальцію), завжди викликає гіперкальціурія, але лише в рідкісних випадках - гіперкальциемію.

При одному з типів ниркового каналцевого ацидозу не тільки підвищена кальцієва навантаження на нирки але також (в результаті відносного залужнення сечі) виникають умови, що сприяють утворенню кальцієвих осадів в нирках і в сечовивідному тракті. Однак такі випадки зустрічаються рідко. Посилена екскреція оксалатів сприяє утворенню оксалату кальція, що не є розчинним навіть якщо рівень виведення кальцію з організму знаходиться в межах норми.

Раніше констатувалось, що лужне середовище сприяє утворенню кальцієвих опадів. Однак за умов високих значень рН сечі кристалізуються переважно фосфати кальцію, тоді як ниркові камені, що складаються з оксалатів кальцію, утворюються при будь-яких значеннях рН. З фосфатів кальцію сечові камені найчастіше утворюються при хронічному інфікуванні нирок, містять уреазу (каталізує гідроліз сечовини) та мікроорганізми (наприклад, *Proteus vulgaris*), в присутності яких відбувається перетворення сечовини в аміак.

Ідіопатична гіперкальціурія (лат. *Hypercalciuria idiopathica*). Це збільшення кількості кальцію в сечі при нормальній кількості кальцію в крові. Захворювання пов'язане з порушенням функції нирок. Порушення роботи нирок може призвести до того, що кальцій не реабсорбується, а виділяється з сечею. У нормі з сечею виділяється до 4 мг / кг кальцію на добу. Перевищення цієї норми вважається ознакою захворювання.

У сечовому міхурі і сечівнику осідають кристали калію, утворюючи камінці. Розвивається сечокам'яна хвороба. Також гіперкальціурія стає причиною утворення каменів в нирках. Причина розвитку ідіопатичної гіперкальциурии не відомі.

Умови виникнення ідіопатичної гіперкальціурії:

- гіперкальціємія - підвищений вміст кальцію в крові;
- захворювання нирок, внаслідок яких починається посилене виведення кальцію з сечею;
- гіперкортицизм - гормональний збій, коли на організм діє надмірна кількість гормонів кори надниркових залоз;
- надмірна активність вітаміну D (виникає через надмірне надходження з їжею або підвищеної чутливості рецепторів кишечника);
- швидко прогресуючий остеопороз - вимивання кальцію з кісток;
- тривалий ацидоз - порушення кислотного балансу в організмі (збільшення кислотності, що сприяє утворенню кільцевих опадів);
- синдром Фанконі - вроджена нездатність нирок виробляти ферменти, які регулюють синтез амінокислот;
- хвороба Вільсона-Коновалова - підвищене всмоктування міді в кишечнику; посилене всмоктування кальцію в кишечнику після їжі;
- підвищений вміст білка в раціоні без змін калорійності і мінерального складу дієти;
- надмірне споживання солі.

Одна з причин - посилене всмоктування кальцію в кишечнику. В результаті виникає перманентна гіперкальціємія, що пригнічує секрецію ПТГ. У підсумку, в ниркових каналцях знижується реабсорбція кальцію, при цьому рівні кальцію, в каналцевій рідині, підвищуються.

Інша причина гіперкальциуриї - первинне порушення реабсорбції кальцію в ниркових каналцях, що провокує втрату кальцію з сечею і вторинний гіперпаратиреоз. В результаті - посилюється синтез в нирках 1,25 (ОН) 2D3 і всмоктування кальцію в кишківнику посилюється.

У минулому виділяли відповідно кишкову і ниркову форми ідіопатичною гіперкальціурії і керувалися цим при виборі лікування. Однак не можна виключити, що обидві форми - лише крайні прояви однієї і тієї ж патології. У великої частки хворих, гіперкальціурія виникає в результаті надмірної активності вітаміну D (через посилений синтез або надходження з їжею, а також підвищену чутливість рецепторів).

Гіперкальціурія супроводжується пересиченням сечі оксалатом кальцію і фосфатом кальцію і призводить до утворення каменів. Діуретики знижують рівень кальцію в сечі і запобігають цьому.

Порушення харчування, вітамінного балансу:

1) недолік в їжі вітамінів А (Гіповітаміноз А):

Одним з ранніх проявів гіповітамінозу А є порушення процесів диференціювання і підтримки нормального стану епітеліальних клітин. Це виражається в прояві сухості і дрібного висівко подібного лущення шкіри, часткового зроговіння фолікулів, сухості та ламкості волосся, смугастості нігтів.

У дітей грудного віку легко виникають дерматити і опрілості. Ерозії на слизових оболонках, кон'юнктивіти і блефарити, стоматити, зниження секреції шлункового соку, посилене злущування епітеліальних клітин ниркових мисок, сечового міхура, зміна епітелію слизової оболонки кишечника, що супроводжується порушенням всмоктування і перетравлення їжі - характерні для гіпоавітоміноза А симптоми.

Недолік в їжі вітаміну С (Гіповітаміноз С): Аскорбінова кислота (від грец. Λ - не- + лат. *Scorbutus* - цинга) - органічна сполука з формулою $C_6H_8O_6$, є одним з основних речовин в людському раціоні, яке необхідно для нормального функціонування сполучної і кістковій тканині. Виконує біологічні функції відновлення і коферменту деяких метаболічних процесів, є антиоксидантом. Біологічно активний тільки один з ізомерів - L-аскорбінова кислота, який називають вітаміном С. У природі аскорбінова кислота міститься в багатьох фруктах і овочах.

Тривалий прийом високих доз призводить до порушення всмоктування вітаміну В12, підвищує концентрацію сечової кислоти в сечі, сприяє утворенню оксалатних каменів в нирках і збільшує концентрацію естрогену в крові жінок, які отримують естрогенні препарати.

Метаболізується переважно в печінці в дезоксіаскорбінову і далі в щавлевооцтову і дикетогулонову кислоти. Виводиться нирками, кишечником, потом, грудним молоком у вигляді незміненого аскорбату та метаболітів.

2) надлишок вітаміну D.

Вітамін D - група біологічно активних речовин (в тому числі холекальциферол і ергокальциферол). Холекальциферол (вітамін D3) синтезується під дією ультрафіолетових променів в шкірі і надходить в

організм людини з їжею. Ергокальциферол (вітамін D₂) може надходити тільки з їжею.

Головною функцією як холекальциферола, так і ергокальциферолу є забезпечення всмоктування кальцію і фосфору з продуктів харчування в тонкому кишечнику (переважно в дванадцятипалій кишці). Також ряд клінічних досліджень змушує припускати такі додаткові функції вітаміну D: участь в регуляції розмноження клітин, обмінних процесів, стимуляція синтезу ряду гормонів.

Вітаміни групи D є незамінною частиною харчового раціону людини. Добова потреба (RDA) в віці від 1 до 70 років (включаючи вагітних і годуючих матерів) становить 15 мкг холекальциферолу або 600 МО (міжнародних одиниць) [1].

Кальциферол розчинний в жирах. Жири так само необхідні для адекватного всмоктування цього вітаміну в кишечнику. Як і інші розчинні в жирах вітаміни, має властивість накопичуватися в жировій тканині [2]. Запаси вітаміну D, накопичені організмом протягом літа, можуть поступово витрачатися в зимові місяці [2]. Регулярне вживання добавок з вітаміном D сприяє полегшенню симптомів синдрому роздратованого кишечника (СРК).

Вітамін D в обох формах (холекальциферол і ергокальциферол) є насправді провітаміном. Для активації холекальциферол спочатку повинен перетворитися в печінці в 25-гідрокси-холекальциферол (скорочено 25 (ОН) D₃, кальцідіол), а потім в нирках - в 1,25-дигідрокси-холекальциферол (1,25 (ОН) 2D₃, кальцитріол).

Гіпервітаміноз вітаміну D розвивається дуже повільно при прийомі великих доз. Він може викликати порушення метаболізму кальцію, що призводять до гіперкальціємії і гіперкальціурії. При тривалому лікуванні

ергокальциферолом або холекальциферол гіперкальціємія зазвичай обумовлена накопиченням провітаміну D₃, але може бути викликана одночасним надмірним споживанням харчових продуктів, що містять багато кальцію, наприклад молочних продуктів [17].

У той же час дослідження 2017 року показало, що для досягнення рівня в сироватці крові 25 (ОН) D 100 нмоль / л (40 нг / мл) найчастіше необхідні дози вітаміну D, перевищує 6000 МО / добу., Особливо для осіб з надмірною вагою або страждають на ожиріння [29].

Гіпероксалурия і оксалоз:

Щавлева кислота утворюється головним чином при окисненні гліоксилової і (меншою мірою) аскорбінової кислоти. Гліоксилової кислота є продуктом окислення гліколевої кислоти в пероксисомах.

Джерело гліколевої кислоти невідомий. Основними екзогенними джерелами щавлевої кислоти служать шпинат і ревіль. В організмі людини щавлева кислота не метаболізується і виводиться з сечею у вигляді оксалатів. Оксалат кальцію погано розчинний і відкладається в нирках і суглобах.

Первинна гіпероксалурия - рідкісна спадкова патологія, при якій в організмі накопичується велика кількість оксалатів. Розрізняють два її типу. Відкладення оксалату кальцію в паренхіматозних органах називається оксалоз.

Первинна гіпероксалурия типу I - найбільш часта форма первинної гіпероксалурии. Її причиною є недостатність аланінгліоксілатамінотрансферази, яка експресується тільки в пероксисомах печінки і коферментом якої служить піридоксин (вітамін B₆).

За відсутності цього ферменту гліоксилової кислота, що не перетворюється в гліцин, надходить в цитозоль, де окислюється в щавлеву кислоту.

Захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Ген аланінгліоксаламінотрансфери розташований на довгому плечі хромосоми 2. У хворих з цією патологією виявлено кілька його мутацій. Найбільш часта мутація призводить до експресії ферменту не в пероксисомах, а в мітохондріях. При визначенні *in vitro* активність аланінгліоксаламінотрансфери в таких випадках досягає такої у облігатних гетерозигот. Однак активність ферменту *in vivo* виявляється зниженою. Цей дефект виявлений приблизно у 30% хворих з гіпероксалуриєю типу I.

Медикаментозне лікування найчастіше виявляється безуспішним. У ряді випадків рівень оксалатів у сечі знижується після введення великих доз піридоксину. Пересадка нирки при хронічній нирковій недостатності не покращує прогноз, оскільки і в пересаженою нирці розвивається оксалоз. Одночасна пересадка печінки і нирки значно знижувала вміст оксалатів в плазмі і сечі. Така пересадка може бути найбільш ефективним методом лікування гіпероксалуриї типу I.

Первинна гіпероксалуриє характеризується постійно високою екскрецією оксалату з сечею, незалежно від надходження оксалату з їжею. При розвитку хвороби спостерігається прогресуюче двостороннє утворення оксалатних каменів в сечовивідних шляхах; далі розвивається нефрокальциноз і рецидивна інфекція сечовивідних шляхів. Летальний результат настає в дитячому або молодому віці від ниркової недостатності або гіпертонії.

Надлишок оксалату, очевидно, має ендогенне походження; ймовірно, він утворюється з гліцину (при дезамініруванні останнього утворюється

гліюксилат - попередник оксалату). Метаболічний дефект, як вважають, полягає в порушенні метаболізму гліюксилата, точніше його перетворення в форміат або (шляхом перамінірованія) в гліцин. В результаті надлишок гліюксилата окислюється до оксалату. Спадкове порушення метаболізму - первинну гіпероксалурию - можна пояснити поєднанням недостатності гліцінтрансaminaзи і порушення окислення гліюксилата в форміат.

Таким чином, гіпероксалурию в поєднанні з гіперкальціурією є потужною рушійною силою оксалатного литогенеза (каменеутворення), оскільки її результатом стає пересичення нефрона слаботорозчинні солями CaOx .

Однак цим роль гіпероксалурії в патогенезі нефролітиаза не обмежується. Відповідно до сучасних даних, не менш важливим є токсична дія оксалату на клітини уротелія. Каскад подій, що розвиваються всередині клітин після впливу на них оксалат-іонів, можна представити таким чином.

Ініціюючим моментом, мабуть, слід вважати активацію цитозольних фосфоліпази A2, що призводить до накопичення в клітині трьох сигнальних молекул: арахідонової кислоти, лізофосфатиділхоліна і цераміду. Паралельно спостерігається збільшення продукції в цитоплазмі активних форм кисню, головним чином - H_2O_2 . Правда, поки не зовсім ясно, наскільки тісно пов'язані ці процеси причинно-наслідковими взаємовідносинами (якщо взагалі пов'язані!). Як би там не було, але накопичуючі метаболіти провокують зниження заряду і збільшення проникності мембран мітохондрій, викликаючи тим самим дисфункцію цих органел.

В результаті гомеостаз клітини порушується, і виникає потужна клітинна відповідь: зростає активність циклооксигенази 2 (ЦОГ2), що тягне за собою збільшення синтезу простагландинів (головним чином ПГЕ2);

активується цитохром С; спостерігається деградація ІкарраВ α - ендogenousного інгітора NK-карраВ фактора транскрипції; активується перекисне пошкодження мембранних ліпідів і ядерного апарату.

Крім того, показано, що Ох може викликати активацію р 38 MAPK / JNK сигнального шляху. Результатом описаних процесів стають активація апоптозу і некроз клітинного епітелію.

Для повноти картини різних метаболічних порушень в генезі оксалатних каменів відзначимо, що в останні роки стали з'являтися відомості, що вказують на зв'язок між ризиком розвитку нефролітіазу і порушеннями вуглеводного обміну. Етіологічні чинники розвитку утворення каменів на тлі вроджених тубулопатій можна розділити на екзогенні та ендogenousні.

Наявність гіпероксалурії і гіперкальціурії є основною передумовою для утворення кальцій-оксалатного нефролітіазу. Метаболізм кальцію - це комплексна взаємодія між кістковим скелетом, тиреоїдною-паратиреоїдною функцією, шлунково-кишковим трактом та фізіологією нирки. Ця відлагоджена взаємодія призводить до гомостазу кальцію в межах дуже вузького коридору.

Нормальні лабораторні показники Са крові для дорослих 2.0-2.5 ммоль/л для загального Са, та 1.12-1.32 для іонізованого Са. При вивченні метаболізму Са дуже важливі показники сечової кислоти крові, які в нормі сягають 119-380 ммоль/л. Добова екскреція кальцію складає 200 мг. Нормальні показники Са в сечі дорослих дорівнюють до 5.0 ммоль/день, оксалати – понад 0.5 ммоль/день, сечова кислота у чоловіків понад 5 ммоль/день, у жінок – понад 4.0 ммоль/день. Різні порушення можуть призвести до гіперкальціурії та гіпероксалурії.

Виникнення оксалурії може бути обумовлено як порушенням обміну щавлевої кислоти (ЩК), так і патологією фосфорно-кальцієвого обміну.

Існують первинні і вторинні порушення обміну ЩК. Первинна форма викликана спадково обумовленою відсутністю ферментів, що перешкоджають перетворенню гліоксилової і гліколевої кислот в щавлеву кислоту, що призводить до гіпероксалемії і гіпероксалурії.

Вторинні гіпероксалурії мають різний генез. Одні можуть бути обумовлені ураженням цитомембран, що сприяє поширеній або місцевим підвищеного мембранолізу, що спостерігається при різних інтоксикаціях, що призводять до активації перекисного окислення ліпідів і утворення ряду метаболітів, кінцевим продуктом яких є щавлева кислота. При цьому гіпероксалурія, що виникає на тлі гострих інтеркурентних захворювань, буває транзиторною і зникає після одужання від основного захворювання.

Як правило, такого генезу вторинна гіпероксалурія не приводить до виникнення каменів, якщо підтримується нормальний відтік сечі і не виникає дефіциту інгібіторів кристалізації солей. В інших випадках причиною вторинної гіпероксалурії є нестабільність ниркових цитомембран, яка часто носить сімейний характер, але може виникати і спорадично в зв'язку з впливом різних несприятливих факторів, в тому числі і екологічного характеру.

Продовжує привертати увагу вторинна гіпероксалурія в зв'язку з надходженням екзогенних оксалатів з харчовими продуктами. Однак якщо раніше акцентувалася увага на кількості оксалатів, що надходили з їжею, то в даний час надається великої ваги ступеня порушення порожнинного і пристінкового травлення, при якому може посилюватися абсорбція оксалатів.

Посилення абсорбції оксалатів настає і при дисбіозу кишечника, коли зникає присутній в нормі анаеробний мікроб *Oxalobacter formigenes*, що

сприяє руйнуванню ЩК. Слід зазначити, що гіпероксалурия може зустрічатися у абсолютно здорових осіб, але вона буде носити короточасний характер і буває пов'язана з особливостями сезонного харчового раціону.

Крім первинної і вторинної гіпероксалурії причиною виникнення оксалатній кристалурії може бути присутність в сечі великої кількості кальцію. Гіперкальціурія, також як і гіпероксалурия, періодично може виникати і в нормі, якщо споживаються у великій кількості продукти, багаті кальцієм. При патології, зумовленої підвищеною абсорбцією кальцію в кишечнику (при гіпервітамінозе D, підвищеної продукції активних метаболітів вітаміну D або порушення їх переходу в неактивні форми), спостерігається абсорбтивна форма гіперкальциурії, яка сприяє утворенню в сечових шляхах оксалатно-кальцієвої кристалурії.

Крім абсорбтивної форми зустрічається ниркова форма гіперкальциурії через порушення реабсорбції кальцію в каналцях, що носить як первинний характер, так і вторинний в зв'язку з різною набутою патологією нирок, ускладненою тубулоінтерстиціальний синдромом. Існує і третій варіант гіперкальциурії, викликаний гіперпаратиреоїдизмом.

Відсутній прямий зв'язок між рівнем екскреції оксалату кальцію і нефролітіазом [16]. У цьому випадку причиною виникнення кристалів оксалату кальцію є відсутність або недостатній вміст в сечі інгібіторів кристалоутворення, які, перебуваючи в сечі в малих концентраціях, здатні пригнічувати як утворення, так і подальший ріст існуючих кристалів за рахунок їх агрегації.

Встановлено, що випадання кристалів оксалату кальцію пов'язано не стільки з кількістю загального кальцію, що міститься в сечі, скільки з наявністю в ній іонізованої його фракції [17, 18, 19]. Тільки іонізований

кальцій здатний вступати в хімічний зв'язок з аніоном ЩК, утворюючи нерозчинну сіль оксалату кальцію у вигляді моногідрату або дигидрата.

У здорових осіб вміст іонізованого кальцію контролюється присутністю в сечі лимонної кислоти, що виділяється в необхідній кількості каналцевим епітелієм. Гипоцитратурия - одна з найчастіших причин підвищеної оксалатно-кальцієвої кристалурії. Вона може бути первинною у осіб, родичі яких страждають МКБ, і вторинної - при нирковій патології, що протікає з ураженням тубулоінтерстиція.

Однак не у всіх пацієнтів з ураженням тубулоінтерстиція виникає гипоцитратурия. Ймовірно, є порушення обміну органічних кислот, а також їх транспортування нирковими каналцями [20]. Це спостерігається, насамперед, у тих хворих, у яких є спадкова схильність, що реалізується при нирковому захворюванні.

Кальцій абсорбується переважно в дванадцятипалій кишці і початкових відділах товстої кишки під дією вітаміну Д3. Концентрація кальцію в плазмі крові знаходиться на рівні 1.5 ммоль/л. Більше 250 ммоль/л кальцію у дорослих в день фільтрується нирками при нормокальційурії. Нормальна екскреція кальцію з сечею складає 4 ммоль/л на добу (1-2% від профільтрованого).

Приблизно 80-100 мг оксалату на добу поступає з харчовими продуктами, при вегетаріанській дієті від 80-2000 мг на добу. Біля 10% з профільтрованого оксалату абсорбується. В доповнення кишкової абсорбції, оксалат також утворюється з гліаксолової і аскорбінової кислоти зі швидкістю 1 мг/годину. Більше оксалату досягається завдяки нирковій екскреції (15-40 мг/добу). Гіпероксалурія – це підвищена екскреція щавлевої кислоти з сечею (понад 40 мг/добу).

Паратгормон є основним регулятором кальцієвого метаболізму і визначає взаємовідносини між профільтрованим кальцієм і його екскрецією з сечею.

Існують і інші фактори котрі впливають на кальцієву реабсорбцію. Кальцитонін, який секретується щитоподібною залозою і має протеолізну дію паратгормону.

Під гіперкальціурією підрозумівається екскреція кальцію понад 300 мг на добу у чоловіків і 250 мг у жінок, що складає в середньому 4 мг/годину.

Гіперкальційурія: формується за умов підвищеної абсорбції оксалатів з кишківника, підвищенні синтезу щавелевої кислоти, надмірному вживанні жирної їжі (жирні амінокислоти, що зв'язують кальцій в кишківнику), дефіцит Ca^{++} в кишківнику, порушенні виділення захисних колоїдів нирками, що утримують кальцій в розчинному вигляді, порушенні поступлення в організм вітамінів A1, B1, Д, B2.

Вторинна гіперкальційурія : формується за умов вживання продуктів з великим вмістом щавелевої кислоти, надмірному вживанні вітаміну С, зниженні активності кишкової мікрофлори (*Oxalobacter formigens*), дефіциті пірідоксину (віт В6), порушенні ферментативної активності ферментів печінки аланін-глікоксилат-аміно-трансферази.

Вторинна гіпероксалурія об'єднує стани сечі з підвищеним вмістом оксалатів у ній вторинно, тобто обумовлені низкою причин порушення гомеостазу організму, що призводить до необхідності медикаментозної корекції. Вторинна гіпероксалурія поширена переважно серед населення у віковій групі після 17-18 років, тобто у міру посилення дії на людину факторів навколишнього середовища [5, 15, 80,126].

Причини, що призводять до вторинного підвищення концентрації щавлевої кислоти у сироватці крові та у сечі, а також солей-оксалатів у сечі ділять на дві основні групи: перша — підвищене всмоктування оксалатів у шлунково-кишковому тракті та друга — метаболічні порушення [7,29,46,117,125].

1.3.1. Первинне збільшення інтестинальної абсорбції кальцію

Вивчення гі-перкальціурії у хворих із нормальним рівнем ПТГ крові показало [46,124], що їх можна розділити на дві групи залежно від реакції на дієту зі зниженим вмістом кальцію або при голодуванні. Зниження рівня кальцію у сечі при обмеженні його споживання спостерігалось у підгрупі хворих, у яких було підвищене всмоктування кальцію у порожній кишці. Таку гіперкальціурію називають абсорбтивною. Якщо ж на фоні голодування підвищене виділення кальцію з сечею зберігається, то воно обумовлено зниженням його зворотного всмоктування (реабсорбції) з первинної сечі у каналцях [9,58].

1.3.2. Нормокальціуричний кальцієвий уролітіаз

У 40-50 % хворих з кальцій-оксалатними каменями не виявляється підвищення кальцію у сечі. У цих хворих етіологічні механізми каменеутворення не до кінця зрозумілі, як правило, цей процес є наслідком поєднання загальних і місцевих ендогенних факторів [72,75].

Серед етіопатогенетичних механізмів каменеутворення у хворих з нормо-кальціурією більшість авторів [6,7,9,18,28,41] виділяють гіпероксалурію.

Збільшення екскреції оксалатів — одна з найчастіших причин кальцій-оксалатного уролітіазу у хворих з нормокальціурією [49,57,80,162,163,166]. Оксалати характеризуються високим вмістом і навіть збільшення їх рівня у сечі у допустимих (нормальних) межах може бути поштовхом до

каменеутворення, оскільки оксалат кальцію практично не розчинний у воді [64,65, 90,147,148,170].

За сучасними уявленнями, запаси щавлевої кислоти в організмі поповнюються за рахунок трьох джерел: їжі, аскорбінової кислоти (екзогенні) і метаболізму амінокислот гліцину, серину й деяких інших амінокислот сполучної тканини (ендогенні) [6,18,22,27,32,52,56,64]. Обмін оксалатів відбувається у гліюксилатгліцин-етаноламіновому циклі, в якому щавлева кислота і її солі є кінцевими продуктами, баланс яких підтримується шляхом виведення надлишку нирками і кишечником [22,27,44,80,89,103]: 70 % цього циклу відбувається у печінці, а 25-30 % — в ери-троцитах [22,27,80,103].

Головну роль у забезпеченні регуляції обміну щавлевої кислоти виконує пул ключових ферментів, розташованих у пероксисомах печінкових гепатоцитів, що підтверджується численними дослідженнями, описаними в літературі [65,67,71,78,89].

Відомі такі причини гіпероксалурії: генетично детермінований дефіцит ала-нінгліюксилатамінотрансферази [18,27,64,65], що призводить до природженої, або первинної, гіпероксалурії 1-го типу [84,86,90,99,101]; генетична природжена відсутність Д-гліцератдегідрогенази у хворих із первинною гіпероксалурією 2-го типу [144,160,163].

Найбільш клінічно значущим проявом оксалозу вважають ураження сечовидільного тракту — дизметаболічна оксалкристалурична нефропатія [18,86]. При ній спостерігається імбібіція паренхіми нирок оксалатом кальцію та кристалізація його у просвіті ниркових каналців. У результаті формуються нефрокальциноз, оксало́з, нефролітіаз, інтерстиціальний нефрит і пієлонефрит, рано розвивається ниркова недостатність, що призводить до смерті дитини [6,49,80,86].

Патогенез і формальний генез кальцій-оксалатного каменеутворення повинен пояснювати: 1) фізико-хімічні умови утворення каменя; 2) умови,

що сприяють каменеутворенню (тобто фактори ризику). Усі ці фізико-хімічні взаємодії, починаючи з формування кристалів і закінчуючи розвитком каменів, учені розділили на три складові [51]:

1) поступове перенасичення сечі кристалами солей — як наслідок патологічного збільшення синтезу в організмі того або іншого виду конкрементутворювальної речовини або її солей;

2) виникнення умов, що індукують процеси нуклеації або ріст кристалів одного типу на кристалічному ядрі різного складу;

3) наявність низького рівня інгібіторів уролітогенезу [110,111].

Існують дані, що в у хворих в сечі міститься менше інгібіторів каменеутворення [16,27,44], проте стабільної відсутності якого-небудь інгібітора у хворих із каменеутворенням, за рідкісним винятком, не виявлено.

Відомо, що разом з інгібіторами каменеутворення існують також і активатори уролітогенезу — певні речовини, які можуть стимулювати нуклеацію інших типів іонів й агрегацію сечових кристалоїдів.

Іншими важливими активаторами утворення каменів є інфекції сечового тракту. Мікроорганізми, що продукують уреазу, зміна рН, фактори запалення, циркулюючі імунні комплекси, фібриноген, тромбопластин, білкові фрагменти зруйнованих клітин призводять до утворення органічної матриці і є свого роду склеюючим матеріалом в утворенні кристалоїдів.

1.4. Сучасні погляди на методи метафілактики кальцій-оксалатного нефролітіазу з урахуванням метаболізму щавлевої кислоти

Лікування уролітіазу повинне бути перш за все комплексним: медикаментозне, оперативне, інструментальне, санаторно-курортне, дієтичне. У будь-якому разі необхідно прагнути якомога раніше впливати

на причинний фактор (етіотропне лікування) і на механізми, що сприяють формуванню каменя (патогенетичне лікування).

Поліетіологічна природа кальцій-оксалатного уролітіазу значно утрудняє можливість причинного лікування. Крім того, причина захворювання часто встановлюється несвоєчасно або її взагалі встановити не вдається. Тривалий латентний період — від часу дії етіологічного фактора до перших клінічних проявів, тобто первинних каменів нирок і сечоводів — призводить до того, що первинні причини каменеутворення до моменту звертання хворого вже можуть бути відсутніми.

І. П. Тошич Зап і співавтори (1985) виділяють дві групи хворих:

- 1) з легко виліковною хворобою, що є наслідком порушень дієти, лікування гіперпаратиреозу та сечокислого уролітіазу;
- 2) з тяжкими формами уролітіазу (аномалії сечових шляхів, рецидивний уролітіаз).

Для кожного хворого має бути складена строго індивідуальна програма лікування з урахуванням причини і механізмів каменеутворення, складу конкрементів, стадії формування, функції нирок, ускладнень, загального стану пацієнта. Проте деякі рекомендації мають загальний для усіх хворих характер. Крім того, низку навиків хворі можуть і повинні освоїти самі (після відповідного ретельного інструктажу фахівця).

Це стосується правил збалансованого харчування, рекомендацій щодо збільшення діурезу (до 1,5-2,0 л/д), режиму праці та відпочинку з посиленням рухової активності, нормалізації функції органів травлення й ендокринної системи, уміння самостійно виміряти рН сечі, застосування рослинних зборів і т. д. Сюди ж можна зарахувати дуже важливе і принципове питання — проведення тривалої протизапальної й антибактеріальної терапії залежно від чутливості мікрофлори сечі.

Всім хворим показані заходи щодо збільшення в організмі захисних колоїдів, зокрема, введення лідази (гіалуронідази), яка зрештою

перетворюється у гіалуро-ву кислоту (колоїд), поліферментна терапія (вобензим, вобемугос, флогензим) [75].

Нарешті, оперативне (або інструментальне) видалення каменя як етап в лікуванні рецидивів каменеутворення показано більшості хворих, незалежно від характеру та складу каменя.

1.4.1. Патогенетичне лікування хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз.

Коферментною формою піридоксину є піридоксальфосфат, який здійснює декарбоксилювання і переамінування амінокислот. Призначається як і піридоксин по 200мг на добу три тижні.

Крім того, рекомендуються вітаміни А (ретинолу ацетат) *per os* (після їди) або внутрішньом'язово, вітамін D2 (ергокальциферол) *per os*. Часткове розчинення каменів-оксалатів вдавалося лише в експерименті з використанням 2,5 % розчину дитриплексу магнію і 2,5 % розчину двохлористого магнію (Петрова Є.В. 2004).

Робота була присвячена дослідженням *in situ* атомно-силової мікроскопії росту та розчинення кристалів моногідрату оксалату кальцію. В результаті використання метафосфату магнію з концентрацією $\leq 4 \times 10^{-4}$ моль/л повністю зупинявся ріст кристалів кальцій оксалату моногідрату в експерименті [20, 21, 69, 110, 221].

Магній призначають хворим з оксалурією і кальцій-оксалатним уролітіазом у вигляді паленої магнезії по 0,5 г з піридоксином по 0,02 г тричі на день курсами по 10-12 днів на місяць (Голованова О.О. 2008 Біомінералогія сечових каменів). Залежно від реакції сечі лікування кальцій-оксалатного уролітіазу коректується додаванням підлужувальних або, навпаки, підкислювальних компонентів.

Для підлужнення (Дяченко В.Н.) використовують цитратні суміші (Блемарен, Ураліт, Магурліт, Солуран, Солемок) з застосуванням

титрування рН сечі під чітким добовим контролем. Застосування цитратної терапії призводить до нормалізації рН сечі та створення умов, що не є придатними для зростання каменеутворення.

Для зміщення рН в кислу зону застосовують препарати метіонін, ацедин-пепсін, аскорбінову кислоту, яблуневий оцет [24, 62, 98, 110].

Застосування факторів, які зміщують рН сечі, що призводить до зменшення кількості літогенних факторів та їх рівню агресивності.

Також рекомендуються препарати, що стабілізують гомеостаз кальцію у клітинах і запобігають утворенню кристалів оксалату кальцію у судинах нирок. Це ескузан по 15 крапель тричі на день до їди, АТФ 1 % по 1 мл внутрішньом'язово протягом 2 тижнів, що сприяє відновленню кристалоінгібуючої активності сечі.

Призначається фітин по 0,25 г 3-4 рази на день курсами по 3 тиж.

1.4.2. Фітотерапія в лікуванні кальцій-оксалатного уrolітіазу.

Особливе місце у комплексній терапії сечокам'яної хвороби посідають рослинні діуретики. В Україні історично широко використовувались народні методи лікування сечокам'яної хвороби з використанням фітотерапії. Широко застосовувались рослинні препарати, що змінювали рН сечі при різноманітних станах хворих.

Так для підкислення сечі застосовуються Марена-красильна, препарати журавлини, яблучний оцет, сік обліпихи, для отримання лужної реакції сечі - цитрусові, ортосифон, польовий хвощ, для збільшення діурезу спориш, ведмежі вушка, березові бруньки, відвари шипшини.

Доведено, що тривале призначення фітопрепаратів по показанням, призводить до отримання збільшення діурезу, нормалізації кислотності сечі, зменшення запальних реакцій в сечових шляхах, зниження концентрації каменеутворюючих факторів, та як результат, часткове та прискорене відновлення функції нирки..

Заключення:

В сучасній урологічній медицині в сфері лікування сечокам'яної хвороби сучасна увага сконцентрована на розробці нових методів видалення каменів сечовивідних шляхів, розвиток медичної техніки у використанні ультразвукової, пневматичної, електрогідравличної, а потім і лазерної енергії весь час удосконалює методи руйнування каменів.

Інструменти стають делікатніші, все більш гнучкі, все більш тонкі та мобільні. Ефективність лікування сягає 85-95%. Однак, за всією цією техногенною стіною винаходів та методів практично загублено основне питання: розробка патогенетичного лікування. Питання профілактики захворюваності на кальцій-оксалатний нефролітіаз важлива, однак достовірно не відома ефективність застосування профілактичних мір у здорових людей.

Але що до хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз, то це одне з основних питань, оскільки достовірно відомо, що рецидивування кальцій-оксалатного нефролітіазу протягом 5 років без патогенетичного лікування становить до 70% відсотків.

Тому, враховуючи високу захворюваність на кальцій-оксалатний нефролітіаз, велику кількість ускладнень захворювання, ураження захворюванням людей переважно працездатного віку, високий ризик рецидивування кальцій-оксалатного нефролітіазу, пошук нових схем метафілактичної терапії кальцій-оксалатного нефролітіазу є вельми актуальним в сучасній урології.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика клінічного матеріалу

Основою для досягнення наміченої в роботі мети та розв'язання поставлених завдань стали результати обстеження та лікування 960 хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз, допомога яким надавалась у відділенні сечокам'яної хвороби ДУ «Інститут урології НАМН України» та надалі амбулаторно. В якості первинного матеріалу використані: медична карта стаціонарного хворого (форма 003/о), карта хворого, який вибув із стаціонару (форма 066/о), медична картка амбулаторного хворого (форма №025/о), документи затверджені МОЗ України від 14.02.2012 р. за №110 та зареєстровані у міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за №661/20974.

Період вивчення охоплював трьох річний термін на 3, 6, 12 місяців та 2 і 3 роки лікування. До загальної сукупності увійшли 946 спостережень, з яких 896 були хворі на нефролітіаз та 50 – «умовно» здорових осіб. Останні складали групу контролю, результати обстеження яких використовувались як доповнення чи уточнення значень унормованих величин окремих показників при проведенні порівняльного аналізу отриманих величин у хворих на нефролітіаз.

Згідно до програми дослідження загальна кількість хворих (896 осіб) була представлена двома складовими: ретроспективною та проспективною групами. Вони були відібрані на основі типологічної вибірки, критерієм якої був кальцій-оксалатний уролітіаз, верифіковано підтверджений. Кожна з них мала свою мету вивчення та була забезпечена достатньою кількістю випадків та адекватним комплексом методів обстеження.

До основної (проспективної) увійшло 650 хворих вказаної категорії, які отримували спеціалізовану допомогу інтервальним контролем продовж

3-х років. За текстом вона подається як перша група. Результати їх обстеження за розширеною комплексною схемою стали базою для виявлення окремих механізмів розвитку кальцій-оксалатного (CaOx) нефролітіазу, а також причин його рецидивування. Вони також стали визначальними для виділення типів перебігу вказаного виду сечокам'яної хвороби із розробкою тестів їх клінічної діагностики.

До того ж патогенетичним обґрунтуванням запропонованої концепції удосконаленої системи персоніфікованої метафілактики різновиду захворювання та попередження рецидивування з подальшою оцінкою ефективності її схем. З огляду на задачі, що були окреслені для вирішення, за допомогою всебічного аналізу хворих основної (першої) групи, виникла потреба в її розподілу на дві; а саме: за сумарними показниками рівня кальцію та оксалатів в сечі і крові та з урахуванням Re-структурного хімічного складу видаленого конкременту хворі поділились таким чином. У випадках 60% і більше вмісту Ca^{++} формувалась I-A група - гіперкальційурії, у випадках високого рівня оксалату – група I-B оксалурії.

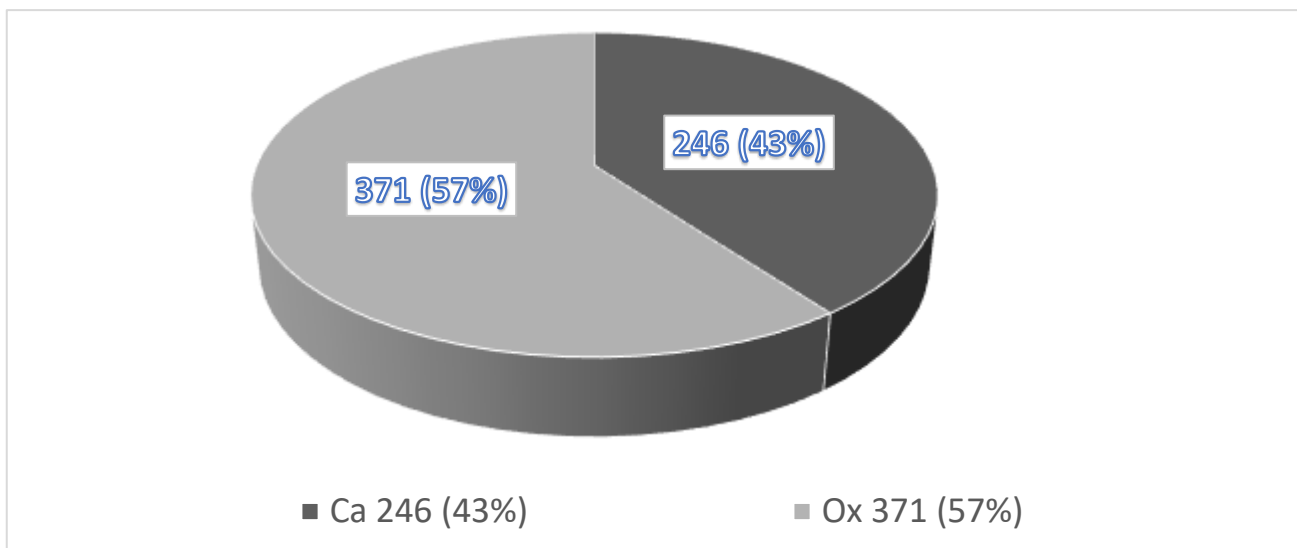


Рис 2.3 Розподіл хворих на Кальцій-оксалатний уролітіаз по групам з урахуванням превалювання кальцію чи оксалату в крові, сечі та структурі видалених конкрементів

I-A – склали ті, які мали високий вміст кальцію в сечі, їх нараховувалось 279 осіб, та I-B – з високим вмістом оксалатів в сечі, їх нараховувалось 371 чоловік.

Із 650 хворих основної групи 378 ($58 \pm 2,5\%$) мали камені нирок, 272 ($42 \pm 2,9\%$) камені сечоводів.



Рис. 2.2 Розподіл хворих за розташуванням каменів:

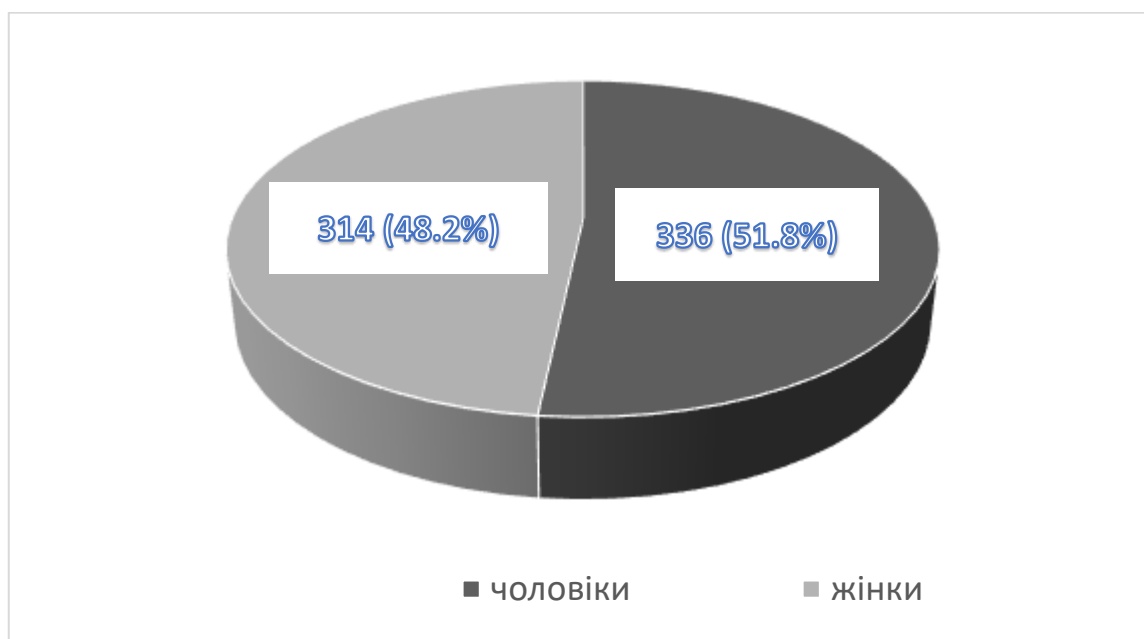


Рис. 2.1 Розподіл хворих за статтю

За статтю вони розподілились наступним чином: 336 (51,7±2,7%) було чоловіків та 314 (48,3±2,8%) жінок; $P>0,05$. Ретроспективна група, а за текстом - порівняння чи II група, представлена 246 хворими на кальцій-оксалатний уролітіаз, які перебували на стаціонарному лікуванні у 2013-2017 роках.

Виявилось, що серед них випадки з каменями нирок та сечоводів також за частотою не різнилися: 134 (54,5±3,0%) та 112 (45,5±3,0%) відповідно, не було відмінностей і за статтю – 116 (47,1±3,0%) чоловіків та 130 (32,9±3,0%) жінок ($P>0,05$). В основному вона використовувалась для оцінки результативності існуючих, згідно стандартам, медичних технологій метафілактики СаОх уролітіазу і доведенням переваги запропонованої.

При аналізі відповідних первинних документів обох груп (основної і порівняльної) виявилися несприятливі чинники виникнення та рецидивування, що було враховано при створенні стратегії комплексного підходу тактики ведення хворих на СаОх нефролітіаз в аспекті різновидів клінічного перебігу. За своєю провідною значимістю хворі основної (першої) групи потребують детального аналізу за складом. Передусім розглянемо їх розподіл за віком, який здійснили в порівняльному аспекті з хворими ретроспективної (порівняльної) групи та «умовно» здоровими кнтрольної. (Табл. 2.1.) Результати аналізу табл. 2.1 підтверджують подібність за віком хворих в групах, що підлягали вивченню. Зазначимо, що близько половини їх перебувало у віці 40-59 років, кожен четвертий був ≥ 60 років, а кожен п'ятий – мав 20-39 років. Якщо узагальнити, то практично навіпів була кількість хворих до 50 та після 50 років, що надає проблемі соціальної значимості. Як відмічено вище, відсутність різниці у даній вибірці за статтю не є закономірною, а свідчить лише про особливість госпіталізації, що мала місце в базовому закладі.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих, які увійшли в дослідження, за віком (%)

Групи спостереження	Всього	Вік					
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70
I основна гр.	650	5,7±0,9*	15,5±1,4	27,8±1,7	23,4±1,6	18,6±1,5	8,9±1,1*
I-A	279	5,0±1,2*	14,8±2,1	26,2±2,5	24,3±2,5	21,8±2,5	7,9±1,6*
I-B	371	5,9±1,1*	15,9±1,8	25,9±2,2	24,0±2,2	19,0±2,0	9,2±1,5*
II порівняння	246	6,1±1,5*	15,4±2,3	28,4±2,8	24,4±2,1	17,1±2,2	8,5±1,7*
Контрольна група	50	8,0±3,8*	16,0±3,1	24,0±5,2	26,0±6,2	20,0±5,6	6,0±3,3*

Примітка: * вікові групи статистично менші за інші; $p < 0,05$

Разом з тим треба вказати, що контингент хворих на CaOx нефролітіаз, який отримував високо спеціалізовану стаціонарну допомогу мав ускладнений та обтяжливий його перебіг. Серед основної і порівняльної груп у більшості випадків (55,1% та 60,2% відповідно) були рецидивні камені, а тривалість захворювання перевищувала 5 років (70,0% та 74,8% відповідно), крім того у 33,2% хворих конкременти спостерігались в обох нирках, а у 6,9% - в єдиній нирці. Поодинокі камені до 2 см були у 113 хворих (17,4%), множинні, понад 2,5 см та коралоподібні, що виповнювали всю порожню систему нирок – у 308 (47,4%). Тобто практично половина хворих на CaOx нефролітіаз мала складну патологію, що вимагала підвищену складність оперативних втручань. Ситуація ускладнювалась наявністю пієлонефриту та супутніх хвороб, аналіз яких надаємо нижче.

Особливе місце в зазначеному плані, а також в самому контексті роботи належить супутній патології. Ретельний аналіз анамнезу 650 хворих основної групи дозволив виявити дані, які відображені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Частота супутніх захворювань у хворих на кальцій-оксалатний
нефролітіаз (основна група)

Патологія	Всього n=650			В тому числі в групах спостереження					
				I-A n=279			I-B n=371		
	Абс.	%	m	Абс.	%	m	Абс.	%	m
	Хвороби нирок та сечовивідних шляхів								
Хронічний пієлонефрит латентна фаза	277	51,8	2,1	147	62,0	3,1	190	63,7	2,8
Хронічний пієлонефрит, фаза ремісії	26	4,9	0,9	26	10,9	2,0	22	7,4	1,6
Хронічний пієлонефрит, фаза загострення	137	25,6	1,9	64	27,0	2,9	86	28,8	2,6
Хронічний простатит	33	9,8	1,3	13	8,4	2,2	20	10,1	2,1
Хронічний аднексит	17	5,4	1,3	5	4,0	1,7	12	6,9	1,9
Аномалії розвитку нирок	87	13,4	1,3	41	14,7	2,1	46	12,4	1,7
Стриктур сечоводів	139	21,4	1,6	67	24,0	2,5	72	19,4	2,0
Хронічна хвороба нирок I ст	32	4,9	0,8	13	4,7	1,3	19	5,1	1,1
	Хвороби інших органів і систем								
Хвороби серцево-судинної системи	280	43,1	1,9	130	46,6	2,9	150	40,3	2,5
Захворювання гепато біліарної системи	192	29,5	1,8	35	12,5	1,9 *	157	42,5	2,5
Цукровий діабет	67	10,3	1,2	26	9,3	1,7	41	11,1	1,6
Хронічні хвороби органів дихання	99	15,2	1,4	48	17,2	2,2	51	13,5	1,7
Хвороби шлунково-кишкового тракту	145	22,3	1,6	18	6,4	1,5 *	127	34,2	2,5
Надлишкова маса тіла	166	25,5	1,7	67	24,0	2,5	99	26,7	2,3
Захворювання опорно-рухливої системи	77	11,8	1,2	34	12,2	2,0	43	11,5	1,7

Примітка : */ різниця між показниками в групах достовірна; $p < 0,05$

Як видно з даних таблиці 2.2, 535 (82,3%) хворих мали супутню патологію, а більшість з них по декілька хвороб (70%). Без суттєвої різниці між групами, за частотою увагу звертають запальні хвороби сечовидільної системи, а серед них хронічний пієлонефрит (до 85% випадків), що складає складну задачу з огляду на його негативний вплив не тільки на перебіг сечокам'яної хвороби, але й з точки зору як складового елементу розвитку захворювання. Уваги потребують хвороби шлунково-кишкового тракту, що розглядаються як його предиктори. У кожного п'ятого ($22,3 \pm 1,6\%$) в анамнезі були хронічні хвороби шлунково-кишкового тракту (хронічні гастрити, коліти). Треба підкреслити, що достовірна більшість їх припадала на хворих з гіпероксалурією ($34,2 \pm 2,5\%$), тоді як при гіперкальційурії таких випадків $6,4 \pm 1,5\%$. З цієї точки зору, значення мають і хвороби гепато-біліарної системи ($29,5 \pm 1,8\%$ проти $12,5 \pm 1,94$ відповідно), а також порушення метаболічних процесів у вигляді надлишкової маси тіла. Перераховані чинники разом з віком (40-59 років) співпадають з відомими даними літератури, щодо їх негативного впливу на виникнення та перебігу СКХ.

В процесі опрацювання отриманих результатів за допомогою розрахунку показника відношення шансів (OR), за якими це підтверджено. Так ймовірність зазначеного факту зростає із віком (40-59 роках $OR = 2,18$; 95%, CI : 1,29-3,81), тривалістю СКХ (понад 5 років – $RO = 2,3$; 95%, CI: 1,42-4,40), супутні хронічні хвороби ШКТ ($OR = 2,14$, 95%, CI: 1.89-4,05), запальні хвороби сечовидільної системи ($OR = 2,67$, 95%, CI: 1.47-4,95), надлишкова маса тіла ($OR = 1,86$, 95%, CI: 1.69-3,34).

Усім хворим основної та порівняльної груп спостереження виконані ендоскопічні операції по видаленню конкрементів. Приводимо в таблиці 2,3 види операцій в порівняльному аспекті.

Таблиця 2.3

Види операцій по видаленню каменів із верхніх сечовивідних шляхів

№	Вид операції	Основна група (I) n =650			К-ть хворих групи порівняння (II) n=246			Всього n=896		
		Абс.	%	m	Абс.	%	m	Абс.	%	m
1	Перкутанна нефроліто-трипсія	318	48.9	2,0	124	50.4	3,2	442	49.3	1,7
2	Контактна уретеролітотрипсія	248	38.2	2,0	97	39.4	3,1	341	38.5	1,6
3	Перкутанна нефролітотрипсія з контактною уретеролітотрипсією	84	12.9	1,3	25	10.2	1,9	109	12.2	1,1

Як видно з таблиці 2.3 за частотою виконання перкутанна нефролітотрипсія (до 50%), контактна уретеролітотрипсія (до 40%), решта припала на перкутанну нефролітотрипсію з контактною уретеролітотрипсією. Детальний аналіз особливостей та результативності їх застосування представлений в окремому розділі власних досліджень.

Таким чином, представлені вище дані свідчать про обсяг використаного клінічного матеріалу, особливості його розподілу на групи спостереження з метою забезпечення реалізації задач, обумовлених програмою дослідження.

2.2. Методи дослідження.

В роботі використовується широкий спектр методів обстеження, а також опрацювання та аналізу отриманих результатів. До комплексу перших входили як загально прийняті та загально відомі, так і спеціальні та специфічні обстеження. До складу їх входили лабораторні, інструментальні та апаратні методи. Варто підкреслити, що в доопераційному та на період метафілактики в трьох річний термін на 3,6,12 місяців та на 2 і 3 роки лікування проводились контрольні лабораторні обстеження рівню кальцію, оксалату, цитрату, гліколату, сечової кислоти. Загально клінічні лабораторні обстеження, контроль УЗД, РРГ, рентгенологічні обстеження.

До переліку стандартних методів віднесені : загальний аналіз крові (кількість еритроцитів, гематокриту, кольорового показника , лейкоцитів, тромбоцитів, ШОЕ, вміст гемоглобіну, лейкоцитарної формули, цукру) та загальні аналізи сечі (питома вага, рН, наявність лейкоцитів, еритроцитів, білку, цукру, солей, бактерій), в крові проводилось дослідження загальної кількості білірубину і загального білку, креатиніну, сечовини.

Вміст загального білірубину у сироватці крові визначали методом Єндрашика, Клетгорна. Також досліджувалась коагулограма (тромбіновий і протромбіновий час, протромбіновий індекс, активований час рекальціфікації плазми).

До спеціальних, обумовлених темою роботи, входили наступні:

2.2.1. Методика визначення вмісту оксалату крові

Для визначення вмісту оксалату та цитрату 5 мл гепаринізованої крові вносили у заздалегідь приготовлені центрифужні пробірки з 5мл 6% хлорної кислоти. Перемішували скляною паличкою та залишали в льодяній бані. Потім депротейнізовану кров центрифугували при 5С протягом 10 хв при 10000 об/хв. Надалі 1 мл надосадової рідини нейтралізували 5М розчином

карбонату калію. Доводили рН до 7.0-7.5. перемішували та охолоджували протягом 15 хв. Отриманий нейтральний екстракт центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Для аналізу використовували надосадову рідину.

Гепаринізовану кров центрифугували 10 хв при 3000 об/хв для осадження еритроцитів, а надосадову рідину, тобто плазму крові, використовували для визначення вмісту загального білку, кальцію, магнію.

З оксалату при дії декарбоксилази утворюється форміат, який за наявності форміатдегідрогенази відновлює НАД, кількість якого перебуває в пропорційній залежності від рівня оксалату і реєструється спектрофотометрично.

Хід визначення. У пробірку вносили 0,7 мл нейтрального екстракту крові, 0,2 мл 1 М цитратного буфера (рН 3,0) і 0,1 мл оксалатдекарбоксилази (5 ОД в 1 мл реакційного розчину). У контрольну пробірку замість екстракту вносили 0,04 мл стандартного 0,1 М розчину оксалату калію (рН 3) і 0,66 мл дистильованої води.

Вміст пробірок перемішували й інкубували при 37 °С. Через 20 хв у пробірку добавляли 0,1 мл 20 % хлорної кислоти, перемішували і центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Пробірки з депротейнізованим екстрактом охолоджували у льодяній бані та нейтралізовували 2 Н розчином гідроксиду калію. До отриманого нейтрального екстракту додавали 1,5 мл дистильованої води і центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Для аналізу використовували над осадову рідину.

У дослідну кювету послідовно вносили 0,02 мл 50 мМ розчину НАД, 0,17 мл надосадової рідини, 0,17 мл дистильованої води і 0,80 мл 50 мМ калій-фосфатного буфера (рН 7,0). У контрольну пробірку (контроль на реактиви) вносили ті ж інгредієнти, за винятком надосадової рідини.

Перемішували та вимірювали оптичну густину розчину (ЕО). У дослідну і контрольну кювети вносили 0,01 мл форміат-дегідрогенази (50 ОД в 1 мл реакційного розчину), перемішували і через 2-4 хв вимірювали оптичну густину розчину (Е1). Для подальших розрахунків використовували різниці оптичної густини дослідного і контрольного розчинів:

$$DE = (E1 - EO) \text{ дослід} - (E1 - EO) \text{ контроль}.$$

Вміст оксалату розраховували, виходячи із значень стандартного розчину і коефіцієнта молярної екстинкції НАДН. Вимірювання проводили на спектрофо-токолориметрі "8ресол-210" при довжині хвилі 340 нм. Вміст виражали у мікро-молях на 1 л крові (мкмоль/л).

Коефіцієнт варіації — 2,5 % [126, 127].

2.2.2. Методика визначення вмісту цитрату крові.

Цитрат за участі цитратліази перетворюється у оксалоацетат, який при дії оксалоаце-татдекарбоксилази утворює піруват. У лактат- і малатдегідрогеназній реакціях пі-руват відновлюється до лактату і малату. Зниження оптичної густини розчину, пов'язане з окисненням НАДН, перебуває в пропорційній залежності від рівня цитрату і реєструється спектрофотометрично.

Хід визначення. У кювету вносили 0,1 мл нейтрального екстракту крові, 1,8 мл 0,1 М триетаноламінного буфера (рН 7,6), 0,2 мМ хлориду цинку, що містить 0,06 мл 10 мМ розчину НАДН. Перемішували і вимірювали оптичну густину розчину (Е1). Потім добавляли 0,02 мл суспензії з лактатдегідрогеназою (14 ОД/мл реакційного розчину) та малатдегідрогеназою (28 ОД/мл реакційного розчину). Перемішували і через 3 хв вимірювали оптичну густину розчину (Е2). Через 10 хв після

додавання в кювету розчину цитратліази об'ємом 0,02 мл (1,6 ОД/мл реакційного розчину) вимірювали ЕЗ. Вміст цитрату розраховували за різницею оптичної густини розчину

$DE = (E2 - E3) - (E1 - E2)$ із врахуванням мольного коефіцієнта екстинкції НАДН.

Вимірювання проводили на спектрофотокolorиметрі "8pco1-210" при довжині хвилі 340 нм. Вміст виражали у мікромолях на літр крові (мкмоль/л).

Коефіцієнт варіації— 1,3 % [128].

2.2.3. Методика визначення вмісту кальцію крові.

Глі-оксаль-біс-2-оксіаніл утворює з кальцієм у лужному середовищі забарвлений комплекс червоного кольору, інтенсивність якого пропорційна концентрації кальцію. Використовуються реактиви: 0.4 н.розчин NaOH (виготовляють з 50% NaOH), очищений за допомогою дистиляції метанол, 0.1% розчин гліоксаль-біс-(2-оксианіла) в метанолі, еталонний (10 мг%)розчин кальцію.

Хід визначення. До 1,5 мл боратного буферного розчину (розчинені у воді 10 г гідроксиду натрію і 10 г тетрагідроборату натрію доводили до 1 л; рН 12,6) додавали 0,02 досліджуваної сироватки. Через 90 с додавали 0,5 мл 0,05 % розчину гліоксаль-біс-2-оксіанілу в метанолі і також через 90 с 1 мл суміші етанолу й ацетону (9 : 1 за об'ємом).

Фотометрували точно через 5-10 хв після додавання 0,05 % розчину гліоксаль-біс-2-оксіанілу при довжині хвилі 540 нм в 1 см кюветі проти контрольної проби, в яку замість сироватки додавали дистильовану воду. Одночасно ставили також калібрувальну пробу.

Розрахунок виконують за калібрувальним графіком або за правилами пропорції: $E_{оп}/E_{ет} \times 10 = \text{мг\% Ca}^{++}$, де $E_{оп}$ – екстинція досліду, $E_{ет}$ – екстинція еталону, 10 – концентрація розчину кальцію в мг%.

2.2.4. Методика визначення вмісту гліколату крові

Окислення гліколату у присутності Д-гліцератдегідрогенази супроводжується відновленням НАД, збільшення вмісту якого реєстрували спектрофотометрично.

Хід визначення: в кюветку вносили 2.50 мл (50 мМ) НАД, перемішували і вимірювали оптичну густину розчину (Е-1), потім добавляли 0.02 мл суспензії Д-гліцератдегідрогенази (1.8 ОД мл реакційного розчину), перемішували і через 30, 35, 40, 45 хвилин вимірювали оптичну густину розчину (Е-2). Контрольну пробу обробляли таким же чином, замінюючи нейтральний екстракт однаковим об'ємом дистильованої води. Для розрахунків використовували різниці оптичної густини дослідного та контрольного розчинів:

$$\Delta E = (E_2 - E_1) \text{ дослід} - (E_2 - E_1) \text{ контроль}$$

Вимірювання проводили на спектрофотокolorиметрі «Spesol 210» при довжині хвилі 340 нм. Вміст виражали в мкмол/л. коефіцієнт варіації 4.6%

2.2.5. Метод визначення реноспецифічних ферментів (НАГ і β -Гал)

Визначення активності реноспецифічних лізосомних ферментів N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (НАГ) та β -галактозидази (β -Гал) проводилось за адаптованим для сечі методом. Для усунення впливу циркадних ритмів на екскрецію ферментів із сечею збирали вранішню порцію сечі без додавання консервантів, з подальшим замороженням її в морозильній камері. Після розморожування надлишок солей, який заважає визначенню

активності ферментів, випадає в осад, тому сечу після розморожування обов'язково збовтували, потім центрифугували 10 хвилин при 1500 об/хв (або фільтрували). Необхідно зазначити, що активність ферментів НАГ та β -Гал в замороженій сечі зберігається протягом декількох місяців.

Визначення активності НАГ проведено за наступною методикою: в пробірку з 0.2 мл профільтрованої сечі додають 0.3 мл 0.1 моль цитратного буферу з $\text{pH}=4.15$ та 0.2 мл субстрату, який включає 10 ммоль розчину 4-нітрофеніл- β -D-глюкопіранозиду у 0.1 моль цитратному буфері з $\text{pH}=4.15$. проби інкубують 30 хвилин при 37°C , потім реакцію припиняють додаванням 0.8 мл 0.1 моль розчину вуглекислого натрію.

Оптичну щільність паранітрофенолу, що утворився, вимірюють на фотоелектроколориметрі при 400 нм у кюветах з товщиною шару 3 мм проти контрольної проби, в яку розчин субстрату вносять після припинення ферментативної реакції. Мірою активності ферменту є кількість паранітрофенолу, що утворився в результаті ферментативної реакції. Кількість паранітрофенолу визначають за калібрувальною кривою, яка побудована за стандартним розчином, що вміщує у пробі від 0.01 до 0.1 мкмолей паранітрофенолу.

Ферментативну активність НАГ сечі розраховують у мкмоль паранітрофенолу, що утворився протягом 1 години, із розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі, вміст якого визначають загальновідомим методом за кольоровою реакцією Яффе з пікриновою кислотою. Розрахунок активності ферментів сечі на 1 ммоль креатиніну проводять для того, щоб зменшити вплив характеру діурезу на отримані результати та максимально наблизитися до стандартизації методів визначення етимологічної активності у сечі. До того ж, як відомо, вміст креатиніну у сечі є відносно сталою величиною, що залежить, головним чином, від маси м'язевої

тканини та мало залежить від характеру харчування. Нормативне значення НАГ становить $M \pm 1.5\sigma = 6.2 - 17.1$ мкмоль/год/ммоль креатиніну.

Для визначення β – Гал в пробірку з 0.2 мл профільтрованої сечі додають 0.3 мл 0.1 моль цитратного буферу з рН =4.0 та 0.2 мл субстрату, який включає 5.0 ммоль розчину 3-нітрофенолу- β -D-галактопіранозиду у 0.1 моль цитратному буфері з рН=4,0. Проби інкубують 30 хвилин при 37 С, потім реакцію зупиняють додаванням 0.8 мл 0.1 моль розчину вуглекислого натрію.

Оптичну щільність паранітрофенолу, що утворився, вимірюють на фотоелектроколориметрі при 400 нм у кюветах з товщиною шару 3 мм проти контрольної проби, в яку розчин субстрату вносять після припинення ферментативної реакції. Мірою активності ферменту є кількість паранітрофенолу, що утворився в результаті ферментативної реакції, кількість його визначають за калібрувальною кривою.

Ферментативну активність β -Гал сечі розраховують у мкмоль паранітрофенолу, що утворився протягом 1 години, з рахунку на 1 ммоль креатиніну сечі, вміст якого визначають за кольоровою реакцією Яффе з пікриною кислотою. Нормативне значення β -Гал дорівнює $M \pm 1.5\sigma = 4,5 - 14,64$ мкмоль/год/моль креатиніну.

2.2.6. Метод визначення сечової кислоти (Мюллера Зейферта) крові:

Принцип методу заснований на колориметруванні забарвлених продуктів, що утворюються при відновленні фосфорно-вольфрамового реактиву сечової кислоти. Для цього використовують реактиви: реактив Фоліна (100 г чистого вольфрамату натрію розчиняють в 750 мл дистильованої води, з постійним помішуванням та додаванням 80 мл 85% ортофосфорної кислоти. Надалі після кип'ятіння та охолодження, за умов

досягнення розчином прозорості, останній розводять дистильованою водою до 1 л), 20% трихлороцтову кислоту, стандартний розчин сечової кислоти (100 мг сечової кислоти з додаванням 25 мл 0.5% розчину вуглекислого літію, 25 мл дистильованої води та 12.5 мл формаліну. Надалі з цього розчину роблять 2мг% розчин, використовуючи розведення в 10 разів), насичений розчин вуглецевого натрію.

Хід визначення: в центрифужну пробірку вносять 1.5 мл сироватки, 1.5 мл дистильованої води та 1.5 мл 20% трихлороцтової кислоти. Все ретельно змішують та через 30 хв центрифугують, через 10 хв колориметрують на ФЕКу при зеленому світлофільтрі, в кюветі завширшки 5 мм, проти води.

Розрахунки виконують за формулою $S_x = (C_{ст} \times E_{оп}) / E_{ст}$. Де S_x – концентрація сечової кислоти в сироватці, мг%; $C_{ст}$ – концентрація сечової кислоти в стандартній пробі; $E_{оп}$ – оптична щільність дослідної проби; $E_{ст}$ – оптична щільність стандартної проби.

Перед аналізом хворий на протязі 3-х діб не має приймати їжу, що містить пуринові основи та жири.

2.2.7. Метод виконання аналізу «Транспорт солей»

Окремо слід виділити аналіз «Транспорт солей». Це збірний складний аналіз, що є сукупністю декількох обстежень. Принцип обстеження: визначення загальної кількості добової сечі, визначення рН добової сечі, визначення показників сечової кислоти, кальцію, оксалату в крові та сечі.

Хід методу: хворий вживає їжу та рідину як у звичайному житті, спеціальна підготовка не потребується, однак заперечені порушення режиму харчування напередодні (свята, вживання великої кількості їжі, не типові харчування). Протягом доби хворий збирає всю сечу в одну ємкість, наприкінці фіксує загальний об'єм, перемішує сечу до отримання

однорідної (розчинюється осад), відливає від загальної кількості 50-100 мл, які підлягають дослідженню.

Наступний крок – отримання 20 мл венозної крові пацієнта, для визначення у подальшому сечової кислоти крові, кальцію та оксалату крові і сечі вище описаними методами.

2.3. Апаратні методи дослідження

2.3.1. Ультразвукова діагностика

Обстеженню підлягали нирки, сечовий міхур, інтрамуральні відділи сечоводів. Воно здійснювалось на апараті фірми Toshiba NEMIO XQ, з функцією постійного, силового, кольорового, імпульсного доплера з секторним 3.75 МГц; лінійним – 7.5 МГц; конвексними – 3.5-5 МГц датчиками.

Використання УЗД з енергетичним та кольоровим доплером дозволяє виявити не тільки макроскопічні зміни тканини, а й функціональні показники – динаміку кровообігу та урокінетику в режимі реального часу. Для первинної діагностики УЗД було проведено у 637 (98%) хворих. Для повторного обстеження з метою уточнення діагнозу чи контролю за лікуванням УЗД проводилось до 7 разів (3 місяці, 6 місяців, 1 рік, 1.5 року, 2 роки, 2.5 роки, 3 роки).

Комплексне ультразвукове дослідження є висококваліфікованим методом для виявлення каменів сечових шляхів, однак із значним суб'єктивним компонентом. Так рівень підготовки та досвіду лікаря, якість обладнання, підготовка хворого та антропометричні дані хворого можуть призвести до значного зниження відсотку ефективності методу УЗД в діагностиці сечокам'яної хвороби.

2.3.2. Рентгенологічні дослідження

До проведення хірургічного лікування всім хворим проводили оглядову урографію (650 хворих), при необхідності та задовільних показниках сечовини та креатиніну крові виконували екскреторну урографію (296 хворих). Під час призначеного лікування оглядова урографія виконувалась за показами, ран на 3 місяці при виникненні підозри про виникнення рецидивування каменів за даними УЗД.

Оглядова рентгенографія надавала можливість візуалізувати рентгенопозитивні конкременти, оцінити їх форму, структуру та розміщення у порожнистій системі. Дослідження проводили на цифровому апараті SIEMENS Iconos – R 100, виробництва Німеччини та ангіографі PHILIPS ELEVA виробництва Нідерландів.

Для виконання екскреторної урографії використовувалися йодомісткі препарати – трьохйодисті неіонні контрастні речовини, такі як ультравіст, омніпак та томогексол за стандартними методиками, із розрахунку 0.75 мл на 1 кг маси хворого (при інфузійній урографії – із розрахунку 1.0 мл на 1 кг маси).

Ретроградна пієлографія залучалась рідко, безпосередньо перед операціями, або під час операцій з метою контролю за розташуванням конкременту в сечових шляхах, для з'ясування будови порожнистої системи для вибору методу оперативного втручання.

2.3.3. Комп'ютерно томографічна діагностика

У випадках, необхідності уточнення характеру патологічного процесу у сечових шляхах, виконувалась комп'ютерна томографія. Обстеження виконувалось на апараті TOSHIBA Aquilion 64. Швидкість обертання трубки 0.8/с, швидкість руху стола 9.4 мм/сек. Неіонну контрастну речовину 50-100 мл вводили зі швидкістю 3 мл/сек.

Сканування проводилось в артеріальну та кортико-медулярну фазу від діафрагми до здухвинної кістки. Для трьох вимірної реконструкції використовували дані отримані в кортико-медулярну фазу.

КТ ангіографію виконували за допомогою робочої станції томографа. Комп'ютерна томографія (КТ) в наш час займає домінуюче положення в урології серед візуалізуючих методів діагностики. Точність цього методу в діагностиці каменів сечових шляхів сягає 99%, специфічність понад 95%.

Широке застосування КТ збільшило можливість виявлення конкрементів нирок на етапі їх зародження (бляшки Рендала), розмірами від 1-2 мм. КТ також дає змогу не тільки виявити конкременти сечових шляхів, відхилення структури порожнистої системи, присутність аномалій розвитку органів, але ще й визначити щільність каменів шляхом порівняння контрастності за шкалою Хаусфільда (в одиницях виміру шкали HU). Воно може поєднуватись із використанням контрастних речовин, а також відігравати роль навігаційної методики для проведення малоінвазивних втручань різного характеру.

2.4. Специфічні методи дослідження

До них входили наступні методи:

2.4.1. Визначення щільності конкрементів: дослідження виконано у 370 хворих, оцінювались показники Хаунсфільда, отримані за допомогою СКТ – денситометрії. В основному переважали випадки складу конкрементів характерних для кальцій – оксалатного нефролітіазу і уретеролітіазу, що мали за СКТ характеристиками середній показник 1003 ± 45 HU.

Показники вище 1000 HU характеризували високу щільність конкременту, що вважалось показом для проведення лазерної літотрипсії. У

випадках щільності конкрементів 804 ± 35 HU методом вибору дезінтеграції каменя може бути ультразвукова контактна літотрипсія.

Таблиця 3.6

Дані СКТ-денситометрії конкрементів нирки та сечоводу до проведення літотрипсії

Мінеральний склад каменів	Хворі CaOx уролітіазом n=650	
	Щільність каменя в одиницях Гаунсфілда	%, n
Оксалату-моногідрат	1003 ± 45 HU	64%, n= 416
Оксалату+сечова кислота	784 ± 26 HU	26%, n= 169
Сечова кислота і її солі	520 ± 23 HU	10%, n= 65

Дані СКТ – денситометрії вказують на переважно високу щільність CaOx каменів (1003 ± 45 HU), менша щільність каменів суміші Ca і сечової кислоти (784 ± 26 HU) та сечової кислоти (520 ± 23 HU).

2.4.2. Методики визначення хімічного складу видалених конкрементів: Камені за хімічним складом були розділені на 5 груп оксалати кальцію дегідрату (веделіти), веделіти з домішками фосфатів, оксалати кальцію моногідрату (вевеліти), вевеліти з домішкою веделітів, веделіти з домішкою уратів.

Аналіз складу та структури каменів проводився в умовах Інституту Геології та мінералогії України. Проведені аналізи видалених каменів у 650 хворих. Рентгенофазовим методом проведено аналізи у 650 хворих, у 180 з них дані аналізу розширені та підтверджені методами рентгеноспектрального мікроаналізу та електронної мікроскопії.

Рентгенофазовий аналіз є найбільш інформативним, «прямим» методом визначення фазового складу твердих кристалічних тіл. Цей метод заснований на тому, що будь яка кристалічна речовина розсіює рентгенівське випромінювання виключно характерним для нього чином. Тому на рентгенограмах можна спостерігати дифракційні піки, інтенсивність та численні положення яких відповідають кристалічним речовинам, що входять до складу твердого тіла, що досліджується.

Суттєвим недоліком методу рентгенофазового аналізу є те, що цей спосіб не дає можливості ідентифікувати некристалічні речовини, наприклад аморфні фосфатні утворення та деякі тверді органічні речовини, що утворюють ниркві камені.

Рентгенофазовий аналіз (РФА) проводився на рентгенівському дифрактометрі ДРОН -2 з двома щілинами Соллера з фільтрованим Co K_α – опроміненням.

Дифрактограми втілювались в інтервалі кутів подвійного відображення $2 - 80^\circ 2\theta$ в пошаговому режимі, через $0,05^\circ 2\theta$, час накопичення сигналу в кожному пункті - 3 секунди. Точність визначення міжплощинної відстані має бути не гірша за $0,01\text{\AA}$. Визначення положення дифракційних максимумів проводилось за допомогою графічної програми ORIGIN 7.5.

Якісний фазовий аналіз відбувався з використанням стандартних порошкових рентгенограм мінералів, що зібрані в PDF-2 файлі Міжнародного центра дифракційних даних.

Електронно-мікроскопічне дослідження морфології окремих фаз та будови поліфазних агрегатів виконувалось на растровому електронному мікроскопі JSM-6700F (JEOL), при збільшеннях $\times 100 - \times 10000$.

Рентгеноспектральний мікроаналіз. Хімічний склад речовини та їх гомогенність вивчалась за допомогою метода рентгеноспектрального

мікроаналіза з використанням енергодисперсійної системи (ЕДС) для мікроаналіза *JED-2300 (JEOL)*, сумісний з електронним мікроскопом. Вимірювання виконані при прискоренні напруги 20 кВ, ток зонда $7,5 \cdot 10^{-10}$ А, діаметр зонда 1-2 мкм. Час набору спектру характеристичного рентгенівського випромінювання становив 60 с. У якості стандартів використані чисті метали для Si, Al, Fe; синтетичні для MgO, CaF₂, NaCl - для Mg, Ca, F, Na і Cl, відповідно. Внесення поправок в результати вимірювань та розрахунок концентрацій елементів виконані методом ZAF-корекції.

2.5. Методи ендоскопічних оперативних втручань

2.5.1. Перкутанна нефролітотрипсія

Вважаємо доцільним підкреслити особливості вибору, та технологічного процесу оперативного втручання. Позитивний результат операції ПНЛТ суттєво залежить від ретельного планування операції та глибокого розуміння анатомічної будови нирок та оточуючих структур. Тому важливими є три основні моменти: перший – існують три ниркові сегменти : верхній, середній і нижній; другий – верхній і нижній складаються з менших чашок, а середня має дорзальну та вентральну чашки; третій – основні сегменти утворюють миску нирки.

У 62% випадків тільки верхня та нижня чашки безпосередньо впадають у миску, а середня чашка з'єднується з верхньою чи нижньою. Тільки у 38% випадків всі три основні чашки утворюють миску.

Анатомічне розташування артеріальних судин нирки складне, але має аваскулярну зону – лінію Броделя, що розташована по задньо-боковій поверхні нирки, між передньою та задньою судинними сітками. Таким чином проведення пункції та дилатації ходу в цей проміжок дає можливість запобігти кровотечі під час виконання ПНЛТ.

При плануванні ПНЛТ також дуже важливо враховувати особливості будови сусідніх органів. Так права нирка контактує з наднирником, печінкою, висхідною товстою кишкою та дванадцятипалою кишкою. Ліва нирка контактує з наднирником, селезінкою, нисхідною товстою кишкою, шлунком та підшлунковою залозою. Обидві нирки розташовані безпосередньо під діафрагмою, тому ураження плевральної порожнини є найчастішим ускладненням, що відбувається під час надреберної пункції.

Найбільший помічник у плануванні доступу до каменя та прогнозування ускладнень – КТ з в/в контрастуванням та болюсним дослідженням судин. Метод дозволяє не тільки отримати чітку інформацію про розміри та розташування каменя, а локалізацію каменя і нирки по відношенню до оточуючих органів у разі їх збільшення чи аномального розташування.

В залежності від місця розташування каменя вхід в миску здійснювався через нижню, середню або верхню групу чашечок. При кораллоподібних або множинних конкрементах можливе здійснення двох, або більше пункційних каналів.

Для полегшення візуалізації миски та чашок нирки під рентген-контролем (ангіограф Philips ELEVA) і з метою запобігання міграції зруйнованих фрагментів у сечовід перед операцією виконувалась ретроградна катетеризація миски з виконанням пієлографії. Встановлення сечовідного катетера дозволяє ввести розчин (повітря) для покращення візуалізації каменя чи створення умов для полегшеної пункції порожнинної системи. Також, при наявності великого каменя і можливого утворення великої кількості дрібних уламків з їх наступним зміщенням в сечовід, або за умов наявності широкого просвіту сечоводу використовується окклюзійний балонний катетер. При пункції порожнинної системи під УЗ контролем (GE Logic) виконується штучне розширення сечових шляхів стерильними розчинами.

Операція має наступний хід : після локалізації конкременту під УЗД- чи рентген-контролем виконується пункція миски ангіографічною голкою 18 G з довжиною 22-30 см, яка вводиться в порожнинну систему по довжині чашки, по траєкторії на миску нирки з кутом, максимально зручним для видалення більшості каменів та найбільш безпечним шляхом. Пункція проводиться через одну з чашок нирки.

Під ультразвуковим контролем з чіткою візуалізацією порожнинної системи постійно простежується хід голки в реальному часі, при її досягненні порожнини нирки з візуалізацією в просвіті чашки в потрібному напрямку, стилет голки виймається. Стаз стерильної рідини, що ретроградно надається для отримання штучної ектазії, є запорукою знаходження голки в порожнинній системі. Пункція порожнинної системи нирки може виконуватись також під рентгенологічним контролем, з попереднім ретроградним введенням контрастної речовини для чіткого маркування порожнинної системи, за допомогою методу триангуляції.

Наступним етапом є встановлення струнного основного (екстражорсткий Urodrane Urotech) та страхуючого провідників (ангіопровідник Balton), по якому, за допомогою дилатаційного набору COOK, розширюється нефростомічний хід.

У випадках наявності коралоподібного каменя, що заповнює значний простір порожнинної системи, продовження ретроградно подавати стерильний фізіологічний розчин дає можливість утворення додаткового розширення порожнинної системи нирки для проведення та надійного встановлення основного та страхуючого провідників. Важливо пам'ятати, що при наявності численних каменів, чи складного коралоподібного каменя ведення операції з використанням другого нефротомічного каналу є швидким та ефективним методом.

Якщо початково планується не один, а декілька нефротомічних каналів, то потрібно одразу на етапі встановлення провідників пунктувати всі потрібні чашки до проведення процедури дилатації будь якого з нефротомічних каналів. Це дозволяє використати ретроградне маркування контрастом та ефект штучної екстазії для всіх пункційних доступів. Якщо під час операції один чи декілька каналів не знадобилися, в кінці операції просто видаляється провідник.

Після остаточного позиціювання провідників та виконання рентген та ультразвукового контролю виконується дилатація нефростомічного ходу. З цією метою використовуються фасціальні серійні розширювачі та розширювачі Amplatz. При цьому виконується послідовна зміна розширювачів по черзі на більші за діаметром (з кроком, заданим конструктивно) до утворення каналу необхідного діаметру (26-28 Fr).

Серійні розширювачі потрібно вводити виключно гвинтовими рухами. Після досягнення необхідного діаметру заводиться амплац COOK відповідного діаметру, у випадках дорослих - 28-30Fr, для дітей 10-12Fr. Діаметр 10-12 Fr для дітей виконується під Мікро-ПНЛТ.

У дорослих після контрольної рентгеноскопії, для позиціонування амплацу по відношенню до конкременту і порожнинної системи заводиться нефоскоп (фірма Karl Storz, Німеччина, 26Fr, чи Uroscope, Німеччина, 8-10 Fr), за допомогою якого проводять Ультразвуковий (Storz CALKUSON), пневматичний (COOK StoneBreaker) чи лазерний елемент руйнуючої енергії (COOK Phapsody H-30), і надалі під візуальним контролем камери (Storz), при постійному зрошуванні миски стерильним фізіологічним розчином, виконується поетапна фрагментація каменя.

Уламки частково вимиваються током рідини через амплац при використанні ультразвукового буру чи пневматичного інструменту, чи

майже повністю аспіруються за умов використання лазерного літотриптора та інструменту Lit-Assistans COOK.

Всі більші уламки видаляються ендоскопічними щипцями. В залежності від розмірів, кількості і складності обирається доступ до конкременту, навіть великі коралоподібні камені переважно видаляються одномоментно, рідко в два етапи. Спеціальний кожух-амплац дозволяє, не втрачаючи нефростомічного ходу, не тільки видаляти великі фрагменти, але перешкоджає розвиненню підвищеного внутрішньо мискового тиску.

Операція закінчується встановленням через нефростомічний хід нефростомічного дренажу типу Фоллей або Малеко діаметром 18-20 Fr, за умов не тривалого часу операції та відсутності гематурії – 12-14 Fr.

Нефростомічні дренажі більшого діаметру можуть викликати болі більшої інтенсивності, чи внутрішній дискомфорт при русі, глибокому диханні та поворотах тіла. В таких випадках хворий потребує окремого додаткового курсу знеболюючих препаратів. Дозу цих препаратів можливо зменшити за рахунок попередньої інфільтративної анестезії шкіри та підшкірного шару бупівікаїном чи його аналогами, безпосередньо перед встановленням нефростомічного дренажу.

Рідко, частіше за умов виконання мікро-ПНЛТ, літотрипсії дрібних камінців та анатомічно широких сечових шляхах виконується бездренажна ПНЛТ. Однак навіть в цих випадках краще встановити стент, для запобігання післяопераційного набряку слизової миски, що є перепорою для нормального післяопераційного антеградного пасажу сечі. Цей метод не застосовується у випадках інфікованого гідронефрозу, кровотечі, наявності резидуальних каменів, утворенні трьох чи більше через шкірних каналів (при двох каналах за умов відсутності нефростомічного дренажа, обов'язково проводиться внутрішнє дренивання стентом).

Для каменів розміром понад 2,0 см або конкрементів високої щільності, що погано піддаються ДЛТ, перкутанне видалення каменя — краща альтернатива при лікуванні сечокам'яної хвороби. Ефективність одноетапної перкутаної нефролітотрипсії сягає 87-95%.

Для видалення великого і кораловидного каменю високий відсоток ефективності досягається комбінованим застосуванням перкутаної нефролітотрипсії і ДЛТ — 96-98%. Післяопераційне ведення однотипове для відкритого хірургічного видалення каменя. Основний принцип виконання ПНЛТ — максимальне очищення порожнинної системи нирки від конкрементів з використанням, в ідеалі, одного нефростомічного каналу.

2.5.2. Контактна уретеролітотрипсія

Уретерореноскопію проводили уретерореноскопом фірми WOLF 8.7 Fr на урологічному столі під контролем рентгенівської установки апарату ангиограф PHILIPS ELEVA.

Техніка виконання уретеролітотрипсій наступна. Першим кроком в сечовий міхур, під контролем зору заводився вище зазначений уретероскоп. Після обов'язкового ретельного огляду стінок сечового міхура, слизової, вічок та шийки міхура проводилась катетеризація необхідного вічка за допомогою ангиографічного провідника «Кобра», по якому, знову таки під постійним візуальним, та при необхідності — рентгенологічним, контролем здійснювалась уретероскопія.

За умов наявності звужень, або стриктур сечоводів найчастіше виконувалась балонна дилатація чи механічне бужування вузького сегменту сечоводу балонним катетером (COOK) чи набором сечовідних бужів (COOK).

Балонна дилатація проводилась балонами з діаметром до 24 Fr, довжиною від 5 до 20 см, під рентген контролем, з нагнітанням

максимального тиску до 20 Атм. При механічній дилатації використовувались сечовідні бужі розміром від 8 Fr до 18 Fr. Після візуалізації каменя виконувалась контактна ультразвукова (Karl Storz CALCUSON), пневматична (COOK LMA StoneBreaker), або лазерна (COOK Rhapsody H-30) літотрипсія.

Після виконання пневматичної літотрипсії чи ультразвукової літотрипсії більші уламки видалялись щипцями чи екстрактором, за умов використання лазерної літотрипсії на режимі «Dusting» відбувалася повна фрагментація конкременту до стану порохів. Обов'язковою умовою після літотрипсії в сечоводі було встановлення стенту.

2.6. Методи статистичної обробки клінічного матеріалу:

Первинні результати наукового дослідження заносилися в електронну базу даних, яка створена нами для уніфікованого вводу, зберігання та обчислювання їх за допомогою Microsoft Excel-XP.

Для проведення поглибленого аналізу за обраними показниками, враховуючи велику кількість клінічних випадків з багатьма параметрами, шляхом рандомізації була сформована за типологічним принципом внутрішня вибірка. Подальша обробка включала формалізацію, стандартизацію, стратифікацію по віковим групам та методам лікування.

Для проведення аналізу за вибраними показниками генерували таблиці з автоматичним підбром даних. Статистичний аналіз проводили за програмним забезпеченням SPSS for Windows 7.0 та Statistica 5.11 for Windows. Розраховували наступні показники: M – середня арифметична, m – помилка середньої арифметичної, коефіцієнт варіації, асиметрію й ексцес з оцінкою їх репрезентативності по t – критерієм Стюдента. У випадках необхідності оцінки вірогідності відмінності статистичних коефіцієнтів, отриманих при малій кількості спостережень залучався спеціальний

критерій Фішера. За рівень достовірності була прийнята ймовірність відмінності 95% ($p < 0.05$).

Оцінка типу розподілу даних проводилася із визначенням міри центральної тенденції між середньою арифметичною, модою та медіаною, а також скошеності (симетричності) та крутизни (ексцесу). Отримані результати, що відповідали нормальному (гаусовському) розподілу, аналізувалися загальноприйнятими у медицині методами варіаційної статистики. У випадках необхідності вирішення питання щодо наявності (чи відсутності) зв'язків між певними явищами із встановленням їх ступеня використовували коефіцієнт кореляції (r), за величиною якого отримуємо точну числову характеристику. В роботі з цією метою розраховувався показник з утворенням кореляційної матриці (Пірсона).

При оцінці динамічних рядів параметрів використовували загальноприйняту і відому систему показників: рівень-величини, що складають безпосередньо ряд – абсолютні, відносні або середні числа, за якими характеризуються розміри величин, що порівнюються за часом визначення; приріст чи спад значення різниці між попереднім та наступним рівнями; темп зростання, чи зниження вказує на відношення кожного наступного рівня до попереднього і зазвичай подається у відсотках; темп прироста чи спаду – відношення прироста чи спаду кожної наступної величини члена ряду до рівня попереднього у відсотках (Учебное пособие по медицинской статистике под руководством Белицкой ЕЯ, 1972, 175с.; Методы эпидемиологического изучения неинфекционных болезней. Васильев КГ, Голлченко АМ, Киев, 1983).

З метою встановлення вагомості впливу чинників на розвиток та рецидивування СКХ використано загально відому методику розрахунку відношення шансів (OR) та його 95% довірчого інтервалу (95% CI).

Надійність запропонованих діагностичних тестів також підтверджувалась за результатами розрахунку системи загально прийнятих показників. Як і попередній метод, так і методи визначення діагностичної надійності представлені в літературі (Колеснік НА, Непомнящий ВН, Самусева ЕС. Теория и практика доказательной медицины, Киев – 2006. – 200с.)

До її складу увійшли наступні: чутливість; специфічність; прогностична цінність теста (predictive value) тобто ймовірність наявності/відсутності захворювання за умов відомого його результату; розраховуються два параметри: прогностична цінність позитивного та негативного результатів;

розповсюдженість (претестована ймовірність)(prevalence та pre-test probability), що представляє ймовірність виявлення захворювання до отримання результатів теста;

відношення правдоподібності (LR, likelihood ratio) чи відношення ймовірності (шансів). Величина коефіцієнта розраховується на значеннях чутливості та специфічності. Наскільки значення коефіцієнта більше 1, настільки зростає ймовірність наявності захворювання. В роботі застосований системний підхід та задіяні кореляційний, порівняльний, аналітико-синтетичний, бібліо-семантичний аналізи.

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЕНДОСКОПІЧНИХ МЕТОДІВ ВИДАЛЕННЯ КОНКРЕМЕНТІВ У ХВОРИХ НА КАЛЬЦІЙ-ОКАЛАТНИЙ НЕФРОЛІТІАЗ

3.1. Перкутанна нефролітотрипсія

Перкутанна нефролітотрипсія та нефролітолапаксій виконано у 442 (49,3%) хворих, в тому числі у 12 – мікро перкутанна нефролітотрипсія (micro PCNL). За умов можливості використання будь яких методів руйнівних енергій в оперативних втручаннях уретеролітотрипсії та перкутанної нефролітотрипсії мали можливість порівняти ефективність та доцільність використання цих видів літотрипсій у груп хворих з різним розташуванням конкрементів, різною щільністю конкрементів, різним хімічним складом конкрементів, наявністю ускладнень, супутньої патології та інше.

При проведенні контактної перкутанної нефролітотрипсії використовувались різні види енергій : ультразвукова, пневматична, лазерна.

Таблиця 3.1

Види руйнівної енергії при перкутанній нефролітотрипсії

№	Види руйнівної енергії	Перкутанна нефролітотрипсія n=442		
		Абс.	%	m
1	Ультразвукова	410	92,8	1,2
2	Лазерна	20	4,5	0.9
3	Пневматична	12	2.7	0,7

З даних таблиці 3.1. видно, що достовірно частіше в клінічній практиці при виконанні перкутанної нефролітотрипсії використовується ультразвуковий вид руйнівної енергії.

При цьому у хворих, яким проводилась МікроPCNL використовувався виключно лазерний літотриптор, що зумовлено конструкцією мікро-нефроскопу. Зовнішній діаметр мікро-нефроскопу може бути – 8 та 10 Fr і через нього виконуються всі функції звичайного нефроскопу: подача стерильної рідини, освітлення, візуалізація за допомогою камери, а наявність робочого каналу забезпечує проведення лазерного волокна, та відмивання уламків конкрементів. З 12 (2.7%) хворих, яким була виконана мікро-перкутанна нефролітотрипсія, в 4 (0.9%) випадках вона проведена без встановлення нефростомічного дренажу.

У хворих, яким проводилась класична перкутанна нефролітотрипсія, лазерний літотриптор використовувався у випадках наявності каменів розмірами до 1.5-2 см, за умов відсутності виражених запальних процесів в нирці, а також наявності каменю високої щільності.

За аналізом результатів операції виявлені наступні ускладнення (табл. 3.2.). Серед їх загальної кількості (n=182, 41,2%) у 62 (14,0±2,6%) випадках інтраопераційно відмічалась гематурія, яка не була критичною та не змушувала припинити оперативне втручання, хоча тривалість таких операцій зростала на 30-45 хвилин. Геморагія під час проведення ПНЛТ частіше відмічалась у хворих з кардіологічною патологією (49 хворих (11.1%)), які приймали антикоагулянти, а під час підготовки до операції, були переведені на клексан або фраксипарин у профілактичній дозі (0,2-0,4 мг/добу п/ш).

Частішою вона була у випадках попереднього оперативного черезшкірного видалення каменів, після раніше перенесених відкритих операцій, а також у разі вираженої запальної реакції з активним проліферативно-запальним процесом в порожнинній системі нирки з вираженим розростанням слизової, яка дуже легко травмується від дотику як каменів так і інструментів і викликає значну гематурію.

Таблиця 3.2

Ускладнення при виконанні перкутанної нефролітотрипсії, частота ускладнень

Види ускладнень	n = 442		
	Абс.	%	m
Гематурія	62	1,0	2,6
Перфорація порожнинної системи	12	2,7	0,8
Загострення пієлонефриту	108	24,4	3,1
Всього	182	41,2	

Зокрема, із 62 (14.0%) випадків гематурії під час виконання перкутанної нефролітотрипсії у 14 (3.1%) з них виникала в наслідок ушкодження паренхіми нирки, найчастіше за рахунок більш медіально розташованого каналу, що завжди пов'язано з ризиком пошкодження судинної сітки нирки. Венозна гематурія легко купувалась встановленням нефростомічного дренажу широкого діаметру, при використанні у якості нефростоми катетери Фолея роздувався балон на кінці нефростомічного дренажу, утворювався додатковий гемостатичний ефект, у 4 (1%) хворих досягався ефект тампонадної дії в результаті перетискання нефростоми на 2 години.

У 5 (1.1%) хворих в післяопераційному періоді проводилась гемотрансфузія для компенсації анемії. З них, у 1 (0.2%) випадку у хворого був великий коралоподібний конкремент, розміром понад 14 см єдиної функціонуючої нирки, перкутанна нефролітотрипсія тривала понад 4.5 години, та було виконано 3 нефротомічних перкутанних доступи. Об'єм крововтрати сягав 600 мл (орієнтація інтраопераційна за рівнем гемоглобіну крові). Після одноразового виконання гемотрансфузії в ранньому після

операційному періоді, анемія була компенсована, стан хворого стабілізований, подальше ведення хворого не відрізнялось від звичайного.

У 2 (0.4%) хворих суттєва крововтрата (500 мл) виникла на фоні цукрового діабету та виконання 2 і 3 нефростомічних каналів. Ще у 2 (0.4%) хворих гемотрансфузія проводилась по причині до операційної анемії, що була на фоні двобічного коралоподібного нефролітіазу, хронічного пієлонефриту та вихідним рівнем хронічної ниркової недостатності (креатиніном до 210-240), та тривалого перебігу операції - перкутанної нефролітотрипсії, понад 3 години.

Окремо слід виділити 12 ($2.7 \pm 1.2\%$) випадків проколів порожнинної системи нирки наскрізь. Така ситуація загалом виявляється під час безпосереднього огляду порожнинної системи нирки після встановлення амплацу та нефроскопа. Контрольний огляд за допомогою нефроскопу дозволяє відразу локалізувати та правильно оцінити дилатаційну травму. У таких випадках необхідно пам'ятати, що рідиною для промивної системи при виконанні перкутанної нефролітотрипсії має бути виключно фізіологічний розчин. В такому разі незначна кількість розчину, при попаданні назовні порожнинної системи, не призводить до порушень гомеостазу, розсмоктується самостійно і безслідно. Необхідною умовою при цьому є адекватне дренивання нирки та сечоводу стентами чи нефростомічними дренажами.

У 108 ($24.4 \pm 3.1\%$) випадках після проведеної перкутанної нефролітотрипсії відмічалось загострення хронічного пієлонефриту (найпоширеніше ускладнення після ПНЛТ). Загострення хронічного пієлонефриту із 108 (24.4%) випадків у 83 (18.8%) хворих спостерігалось при двох та більше нефротомічних каналах, великих розмірах каменів із заповненням всієї порожнинної системи нирки, тривалому знаходженні нирки в стані часткового блокування з утворенням в окремих ізольованих

чашках сечі з домішком гнійного вмісту або нещодавнє загострення пієлонефриту.

Особливу увагу приділяли хворим з двобічною сечокам'яною хворобою. З 442 хворих, яким було виконано перкутанне видалення каменів, у 216 (48.9%) були виявлені конкременти обох нирок. Двобічна одномоментна перкутанна нефролітотрипсія є безпечною та ефективною процедурою, та може бути застосована у дорослих та дітей. Зазвичай, після проведення черезшкірної контактної нефролітотрипсії функціонально кращої нирки, хірург має прийняти рішення про доцільність виконання ПНЛТ з іншого боку одномоментно. Хірургом та анестезіологом приймаються до уваги час витрачений на першу операцію, запланований час на операцію з іншого боку, загальну крововтрату, рівень основних показників життєдіяльності, результати інтра операційного аналізу крові, наявність будь-яких ускладнень та супутніх патологій.

Вважаємо доцільним окремо наголосити на особливостях проведення операцій у хворих з надлишковою масою тіла. Дуже важливим фактором, який потребує уваги є надмірна вага хворих. З усіх 442 випадків виконання перкутанної нефролітотрипсії як моно метод, так і в поєднанні з контактною уретеролітотрипсією, ожиріння, як супутня патологія відмічалось у 166 (37.6%) випадках. Переважна більшість з них були жінки (138 – 83,1%). Відомо, ожиріння значно підвищує ризик виникнення ускладнень під час проведення анестезії та самої операції. Однак за умов наявності в нирках декількох каменів у таких хворих, саме черезшкірна перкутанна нефролітотрипсія є найбільш оптимальним методом звільнення нирок від каменів.

Варто звернути увагу на певні технічні труднощі: дилатаційний інструмент, амплац та ендоскопічний інструмент має бути категорії «LONG» - подовжений; є певні вимоги до рентген столів – він має

витримувати вагу понад 185 кг, а рентгеноскопічно апарати мають видавати чітку якість зображення. Однак при дотриманні певних умов разом з досвідом ендоскопічного хірурга проведення перкутанної нефролітотрипсії стає безпечною навіть у хворих з ожирінням. За нашим досвідом індекс маси тіла не впливає на ефективність виконання перкутанного видалення каменів. Зазначимо, що частіше проблемні ситуації у пацієнтів цієї групи виникали з розташуванням хворого на операційному столі у положенні на животі. Наш досвід надання допомоги таким хворим (максимальна вага пацієнта, якому виконувалась перкутанна нефролітотрипсія сягала 179 кг) свідчить, що при розташуванні їх на операційному столі, особливо при використанні операційного валика, який підкладається на рівні епігастральної ділянки для зміщення нирок до дорзальної поверхні та зменшення їх рухливості труднощі виникали у зв'язку з тим, що положення на животі викликає проблеми з диханням і, як наслідок, одразу проявляється зниженням сатурації кисню.

У 29 (37.6%) хворих з ожирінням при неможливості прийняття положення тіла хворого «на животі» перкутанна операція проводилась в положенні на боку, а у 3-х (0.7%) випадках - на спині. Однак ці положення, на наш погляд слід використовувати як виключні випадки.

Пункція та утворення дилатаційного ходу в положенні на боку має певні складнощі - нирка не фіксована, далеко від зони безпечного уколу. Навіть найкраще виконання пункції голкою не зменшує шанси загубити дилатаційний нефростомічний канал під час бужування ходу в нефіксованій нирці.

Виконання перкутанної нефролітотрипсії в положенні на боку як єдине правильне, слід розглядати у хворих з вираженими деформаціями хребта за рахунок переломів, операцій, вроджених вад, набутих аутоімунних захворювань. Під час виконання нашої роботи в положенні на

боку було прооперовано 18 (4%) хворих з вродженими вадами хребців, хворобою Бехтерева, набутими сколіозами вираженого ступіню, станами після переломів хребців. Всі хворі з цією патологією у свої більшості мають знижену вагу та астеничний тип будови тіла з слабо розвиненим підшкірним шаром та паранефральним жиром, тому нирки розташовані максимально близько до шкіри, візуалізація їх не викликає складнощів, пункція проводилась відповідно до розташування лінії ребра деформованої грудної клітини, та більш вентральніше ніж при нормальній будові тіла хворого.

Виконання літотрипсії відрізнялось вертикальним утриманням ендоскопічного інструменту. Особливістю цієї категорії хворих є нейрогенні розлади нижніх сечових шляхів різного ступеню, атонії сечового міхура, тому встановлення додаткових дренажів внутрішнього дренивання (стентів) не бажане, оскільки практично в 100% хворих відбудеться пасивний рефлюкс всієї сечі із сечового міхура.

У положенні на спині різко обмежений доступ до порожнинної системи нирки, досить проблематичне виконання пункційного проколу та дилатаційного ходу, необхідність наявності операційного столу спеціальної конструкції з видаляємою секцією, або С-подібного пневматичного апарату для розширення вільної стерильної зони роботи ендоскопічного інструменту.

Таким чином, для встановлення дренажів нирки та сечоводу використовували виключно дренажі типу «моно пігтейл», які запобігали рефлюксу сечі, дозволяли контролювати нирковий діурез, видалялись без застосування ендоскопічного обладнання. У хворих з вадами хребта успіх проведення операції та загоєння нефростомічного ходу на пряму залежить від прохідності сечових шляхів та проведення операції виключно до стану «stone free».

3.2. Комбінована перкутанна нефролітотрипсія з контактною уретеролітотрипсією.

Всім хворим, яким була виконана перкутанна нефролітотрипсія чи перкутанна нефролітотрипсія у поєднанні з уретеролітотрипсією, у разі необхідності відновлення пасажу сечі та купування пієлонефриту при двобічних каменях нирок з проявами обструкції у 32 (7.3%) хворих з одного боку проводилась перкутанна контактна нефролітотрипсія, а з іншого накладалась одна або декілька паліативних нефростом.

В після операційному періоді проводилась активна дезінтоксикаційна, протизапальна, знеболююча антибактеріальна терапія. Відбувався подобовий контроль показників креатиніну, сечовини, добового діурезу по нефростомам оперованої та контрлатеральної нирки. Після нормалізації показників креатиніну і сечовини сечі та стійкого купування пієлонефриту хворі виписувались з клініки. Операція на контрлатеральній нирці була можлива в «холодний період», та рекомендувалась до проведення не раніше ніж через 1 місяць.

Також слід окремо виділити групу хворих на сечокам'яну хворобу з аномалією розвитку нирок. З 442 хворих, прооперованих методом ПНЛТ з приводу сечокам'яної хвороби у 28 (6.3%) хворих були камені підковоподібної нирки, з яких двобічні камені підковоподібної нирки зустрічались у 22 (5%) випадках, множинні камені однієї половини «підкови» зустрілись у 14 (3.1%) випадках, рецидивні камені підковоподібної нирки у 19 (4.3%) хворих, коралоподібні камені обох половин підковоподібної нирки у 8 випадках.

При проведенні ПНЛТ у хворих з підковоподібною ниркою обов'язковою угодою є розуміння зміни анатомії нирок при даній аномалії. За рахунок зростання між собою нирок та додаткової їх фіксації виникають

зони з важко доступним , або взагалі неможливим проведенням доступу до конкрементів.

Зміна положення нирок і оточуючих органів завжди призводить до небезпеки ушкодження внутрішніх органів та аномальних судин нирки. Однак слід відмітити , що в цій патології є й деякі переваги у порівнянні з ниркою з нормальним положенням порожнинної системи при виконанні ПНЛТ.

У пацієнтів з нормальною будовою порожнини нирки доступ до чашок верхнього сегменту при ПНЛТ часто потребує виконання надреберної пункції, що значно збільшує ризик ушкодження плеври. За умов такої патології як підковоподібна нирка, навпаки доступ до верхнього полюсу нирки не такий небезпечний. Це пояснюється зміщенням положення нирки вниз по відношенню до плеври, завдяки чому знижується ризик виникнення пневмотораксу.

3.3. Контактна уретеролітотрипсія

Контактна уретеролітотрипсія виконана 341 (38.5%) хворим з каменями сечоводів. Перший етап операції в в комбінації з перкутанною нефролітотрипсією, чи ізольовану уретеролітотрипсію проводили під тотальною внутрішньовенною анестезією, оптичним візуальним контролем, при необхідності, рентгенологічним та ультразвуковим контролем. Втручання закінчувалось дренажуванням нирки за допомогою внутрішнього стенту у всіх випадках. Контактна уретеролітотрипсія виконувалась за допомогою ультразвуку, пневматичної енергії чи лазерного літотриптора (Таблиця №3.3).

Таблиця 3.3

Види руйнуючої енергії при виконанні контактної уретеролітотрипсії

№	Види руйнівної енергії	Абс.	%	m
1	Ультразвукова	169	49,6	2,7
2	Лазерна	141	41,3	2,7
3	Пневматична	31	9,1	1,5

Як видно з даних табл. 3.3. ультразвукова та лазерна руйнівна енергія використовувались практично однаково часто, тоді як пневматична у достовірно меншій кількості хворих. У 169 ($49.6 \pm 2,7\%$) хворих на кальцій оксалатний нефролітіаз при контактній уретеролітотрипсії застосовувалась ультразвукова літотрипсія. З них 28 ($16.5 \pm 2,8\%$) каменів в/з сечоводу, 76 ($44.9 \pm 3,8\%$) каменів с/з сечоводу, у 65 ($38.5 \pm 3,7\%$) випадках камені н/з сечоводу. Камені сечоводу, що підлягали контактній ультразвуковій літотрипсії на 85% (143 випадки) були розміром понад 1.3-1.5 см, інші камені (15% -25 випадків) – від 0.5 см до 1.2 см. Тобто у достовірно меншій кількості хворих метод виконувався при наявності каменів в/з сечоводу та розміром, що не перевищує 1,2 см. Виконання ультразвукової літотрипсії крупніших каменів дає можливість швидкої фрагментації щільних блокуючих каменів, з подальшим видаленням уламків ендоскопічним обладнанням. Зручною для виконання ультразвукової та пневматичної літотрипсії є фіксація конкремента в слизову оболонку сечоводу, що дає можливість проведення контактної літотрипсії без варіантів зміщення уламків ретроградним шляхом в нирку.

Перевага ультразвукового літотриптора полягає в постійній роботі помпи, яка відсмоктує завис, пісок та детрит крізь канал буру літотриптора. Таким чином, покращується візуалізація та спрощуються умови проведення літотрипсії і видалення крупніших уламків. Однак, необхідність постійного

контакту буру з каменем під час інтенсивного зрошення розчином ділянки операції може призвести до міграції каменів в нирку. Для запобігання цьому процесу необхідно виконувати декілька умов:

1. Бажано використовувати ендоскопічні фіксуючі корзинки, таким чином камінь на етапі великого розміру фіксований, хоча це не завжди запобігає ретроградному зміщенню уламків з корзинки після першого етапу дроблення.

2. Ультразвукова уретеролітотрипсія має застосовуватись переважно для дроблення кальцій оксалатних каменів «молодого віку», зі щільністю до 600 HU за даними КТ.

3. Бажано виконувати переважно для каменів нижньої та середньої третини сечоводу.

4. Не виконувати ультразвукову уретеролітотрипсію при не фіксованому камені сечоводу на фоні сформованого вираженого уретерогідронефрозу.

У випадках зміщення конкрементів у порожнинну систему нирки виконувалось два варіанти подальшого лікування, які залежали від кількості каменів, наявності рівня інфікованості сечових шляхів, розмірів уламків каменів, або самих каменів.

При інфікованості з ускладненнями пієлонефриту, камінь залишався в нирці, встановлювався стент та призначалась антибактеріальна терапія, як перший етап лікування. Після нормалізації клініко – лабораторних показників та стану хворого проводився другий етап лікування – екстракорпоральна ударно хвильова нефролітотрипсія чи перкутанна нефролітотрипсія.

Із 169 (49.6%) хворих, яким було проведено контактну ультразвукову уретеролітотрипсію, ретроградна міграція уламків відбувалась у 8 (2,3%) випадках, каменю у 2 (0.8%) випадках (з н/з та с/з сечоводу на фоні

вираженого уретерогідронефрозу). У 31 (9.1%) випадку виконувалась пневматична уретеролітотрипсія з використанням пневматичного літотриптора COOK LMA StoneBreaker. При цьому ускладнення, були подібні до таких при ультразвуковій. Хоча, за умов використання нового покоління пневматичних літотрипторів з високою кінетичною енергією, ефект літотрипсії досягався з 1-3 ударів літотриптора; конкремент не зміщувався ретроградно.

Зауважимо, що наявність уретерогідронефрозу є відносним протипоказом для виконання пневматичної літотрипсії, оскільки виникає велика вирогідність ретроградного зміщення каменю. Не дивлячись на позитивний ефект пневматичної літотрипсії за умов малої кількості імпульсів, недоліком методу є неконтрольоване направлення розколу каменів, кількості і розмірів його уламків, а також відсутність відсмоктуючого каналу в бурі пневматичного літотриптора. Для адекватної візуалізації потрібно більше часу на промивання зони операції та більш потужний потік омиваючої рідини, а це вже фактор ретроградного зміщення каменю чи його уламків. Використання ендоскопічних корзинок та щипців, у даному випадку, дозволяє зменшити ризик зміщення каменів та прискорити фрагментацію та евакуацію уламків. Пневматичний уретеролітотриптор використовувався у хворих переважно з кальцій-оксалатними каменями с/з та н/з сечоводів щільності до 1000 ОН за даними КТ. Міграція уламків каменів ретроградно відбувалася у 3 випадках, цілого каменю у 2 (0.) випадках (камінь в/з сечоводу).

У 141 (41.3%) хворого контактна уретеролітотрипсія виконувалась за допомогою лазерного літотриптора COOK Phapsody H-30. При його використанні лазерного літотриптора щільність каменю не важлива, 100% фрагментація кальцій-оксалатних конкрементів будь-якої щільності відбувається швидко. В режимі розпилення можлива фрагментація

конкременту до пилу, який відмивається до чистої промивної рідини крізь уретероскоп; ретроградного зміщення каменів не відбувається, тому можлива уретеролітотрипсія у н/з сечоводу, с/з сечоводу, в/з сечоводу, навіть у МСС. Ретроградне зміщення каменю можливе лише у випадках інтенсивного зрошення рідиною операційної ділянки.

Перевагою лазерної контактної літотрипсії є діаметр лазерного волокна, який дозволяє залишити робочий канал більш вільним, та використання допоміжного розхідного інструменту – інтрод'юсера, чим покращується відток омиваючої рідини. Складається можливість зменшити тиск притоку рідини без втрати візуалізації, що запобігає ретроградному зміщенню уламків чи цілого каменя при проведенні лазерної уретеролітотрипсії та є профілактикою ретроградних рефлексів сечі.

Ще однією перевагою є неруйнівна підсвітка лазерного волокна, що допомагає точно фокусуватись на необхідну ділянку літотрипсії та додає освітлення в операційному полі за умов складної візуалізації. З усіх 141 (41.3%) випадку використання лазерної контактної уретеролітотрипсії в жодному разі не відмічалось ретроградного зміщення конкрементів (SFR).

Важливим фактором на користь використання лазерної уретеролітотрипсії також є можливість застосування лазерної енергії не тільки для руйнування каменя, а і для розсічення вроджених та набутих стриктур сечоводів та МСС при літотрипсії в нирці та сечоводах. Так у нашій роботі з 141 (41.3%) випадку використання лазерної енергії для літотрипсії у 31 (9%) випадку виконувалось лазерне розсічення вроджених чи набутих стриктур сечоводів. Розсічення проводиться поступово, під повним візуальним контролем, повністю безкровно, до рівня бажаного просвіту сечоводу для проведення уретероскопу, ендоскопічних інструментів, виконання лазерної уретеролітотрипсії, видалення уламків каменю та встановлення внутрішніх дренажів-стентів з розширенням до 9.5-

14 Fr на рівні операційної ділянки сечоводу. За умов наявності стриктур сечоводів використання лазерного літотриптора є єдиною можливістю одночасного видалення каменів та усунення стриктури сечоводу.

При підсумуванні даних нами проведено аналіз частоти видів застосування операцій по видаленню каменів ВСШ в клінічній практиці ДУ «Інституту урології НАМН України», методів їх дезінтеграції та ускладнень, результати такої роботи наведені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4.

Види операцій по видаленню каменів верхніх сечовивідних шляхів,
методів їх дезінтеграції та частота ускладнень

Показники	Види операцій (n=896)								
	ПНЛТ (ПНЛЛ)			УРЛТ			ПНЛТ +УРЛТ		
	Абс.	%	m	Абс.	%	m	Абс.	%	m
Кількість хворих	442	49,3	1,7	341	38,5	1,6	84	12,2	1,1
Методи дезінтеграції									
Ультразвукова	410	92,8	1,2	172	49,6	2,7	Різні варіанти		
Лазерна	20	4,5	0,9	142	41,3	2,6			
Пневматична	12	2,7	0,7	31	9,1	1,5			
Ускладнення, n=204									
Гематурія	62	14,0	2,6	11	3,2	0,9	-	-	-
Ретроградная міграція каменя	11	2,5	0,7	-	-	-	-	-	-
Перфорація	12	2,7	0,8	-	-	-	-	-	-
Загострення пієлонефриту	108	24,4	3,1	-	-	-	-	-	-

Із представлених даних в табл. 3.4 для дезінтеграції та видалення каменів нирки при ПНЛТ максимально ефективним та мало травматичним методом є ультразвукова нефролітотрипсія, яка проводиться з постійною аспірацією дрібних уламків та піску при достатньому зрошенні стерильною рідиною порожнинної системи нирки та достатній візуалізації.

На другому місці є лазерна літотрипсія, на третьому – пневматична. Основним недоліком лазерної літотрипсії є високий кошторис самого літотриптора та лазерних волокон і подовжена тривалість операції при каменях середнього та великого розміру (понад 2.5 см). Використання пневматичної літотрипсії є дешевшим, однак присутні складнощі візуалізації та залишається велика кількість дрібних уламків і піску. Для проведення контактної уретеролітотрипсії найефективнішою також є ультразвукова та лазерна дезінтеграція каменя. При використанні ультразвукової контактної уретеролітотрипсії відмічається міграція каменів та їх уламків в нирку в 8-10% випадків (розташування каменя у в/з чи існуючий УГН). Більш перспективною є лазерна контактна уретеролітотрипсія – практично не відбувається міграції конкрементів та їх уламків в нирки з сечоводу не залежно від їх локалізації. Недоліками методу є збільшення часу літотрипсії та висока вартість розхідних матеріалів (волокно, інтрод'юсер) та обладнання (лазерний літотриптор та гнучкий уретероскоп). Пневматична літотрипсія добре зарекомендувала себе при локалізації каменів в середній і нижній третині сечоводу. Методика керована, з малою енергетичною затратою та короткочасним втручанням.

3.4. Результати визначення мінерального складу видалених каменів

Всім хворим після видалення каменів із ВСШ проведено вивчення їх хімічного складу. Мінеральний склад вивчався рентген-структурним чи спектрографічним методом. Група порівняння складала 246 хворих, основна

група – 650 хворих. Виконано 896 аналізів конкрементів видалених із ВСШ, структура їх різновидів подана в Таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Структура різновидів мінерального складу видалених конкрементів

Хімічна назва	Формула	Абс.	%	m
Кальцій оксалат моногідрат (вевеліт)	$\text{CaC}_2\text{O}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$	376	42	1,6
Кальцій оксалат дигідрат (веделіт)	$\text{CaC}_2\text{O}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	143	16	1,2
Змішаний кальцій моногідрат та дегідрат в різних кількісних пропорціях	$\text{CaC}_2\text{O}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ + $\text{CaC}_2\text{O}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	171	19	1,3
Кальцій оксалат моногідрат + сечова кислота	$\text{CaC}_2\text{O}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ + $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_4$	125	14	1,1
Кальцій оксалат дегідрат + амоний урат	$\text{CaC}_2\text{O}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ + $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_4$	9	1	0,3
Веделіт + сечова кислота + гідроксіапатит	$\text{CaC}_2\text{O}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ + $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_4$ + $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	72	8	0,9
Всього :		896	100,0	

Як видно з табл. 3.5. достовірна більшість видалених каменів у своєму складі мають кальцій оксалат моногідрат (вевеліт) - 376 (42±1,6%) хворих,

кальцій-оксалат дигідрат (веделіт) у 143 ($16 \pm 1,2\%$) хворих. Практично у кожного третього виявлені змішані вевеліт-веделіт в різних пропорціях, а саме 171 ($19 \pm 1,3\%$) хворих, кальцій оксалат моногідрат з сечовою кислотою 125 ($14 \pm 1,1\%$) хворих. Дані хімічного складу видалених конкрементів використані при формуванні груп хворих та встановлення типу гіперкальційурії.

Наводимо клінічні спостереження:

Хвора С. 21.02.1989 р.н. І.х.№ 452. Поступила в клініку 27.01.2018, знаходилась на стаціонарному лікуванні по 11.02.2018. Поступила з діагнозом: СКХ. Рецидивний коралоподібний конкремент лівої нирки. Хронічний пієлонефрит в стадії латентного перебігу. При поступленні скарги на тянучий біль в лівій здухвинній ділянці, та періодичний біль у попереку, часті загострення хронічного пієлонефриту. Із анамнезу: СКХ з 2005 року. В 2008 р під час вагітності діагностовано камені обох нирок, не лікувалась. У 2011 році виконана операція відкрита пієлонефролітотомія, н/с з інтубацією сечоводу зліва. В травні 2012 року відкрита пієлонефролітотомія справа. У 2015 році при обстеженні було виявлено рецидивні камені лівої нирки та правого сечоводу. У 2016 році виконана уретеролітоекстракція справа. При обстеженні в динаміці при спостереженні уролога за місцем проживання відмічено збільшення конкременту лівої нирки у розмірах. Звернулась в ДУ «Інститут урології НАМН України» для дообстеження та лікування. При обстеженні : за даними УЗД: Права нирка в типовому місці: 10.2x4.2см, паренхіма: 1.5см, однорідна, ущільнена. Порожнина не розширена. Ліва нирка в типовому місці: 9.2x6.0см, паренхіма: 1.6-1.4см, однорідна, рівномірна. Порожнина помірно розширена – миска та чашки. В нижній чашці конкремент-1.8см. В середньому, верхньому та нижньому сегментах гіперехогенна структура- у вигляді «тяжа», фрагментована до 6.5см, з ехопозитивною тінню (вірогідно

«кораловидний» конкремент, рекомендовано КТ для уточнення). Сечовий міхур V- 286см³, при наявності позиву до сечовиділення, овальної форми, вміст однорідний, контури чіткі, рівні, додаткових утворень не візуалізується. РРГ: КФ зліва 38 мл/хв., справа 48 мл/хв. Показник Вінтера 52%. Констатоване порушення уродинаміки лівої нирки за обструктивним типом. КТ: Нижня, верхня, середня група чашок та миска лівої нирки вповнені коралоподібним конкрементом +760+1200 одиниць НО. ЗАК: Нв- 127, Эр – 4.81, Тр- 217, Лейк-5.8, СОЭ-20. Креатинін – 102 мкмоль/л, сечовина 9.2 ммоль/л. Коагулограма: ПЧ-19, ПТІ-84, ЗАС: сол. жовтий, прозорість – сл.мутна, щільність – мало сечі, реакція – кисла, білок – 0,09, епітелій - мало, еритроцити – 5-7 в п/з, лейкоцити все п/з, слиз – багато. Група крові - А(II), Rh (+) позитивна. ЕКГ: Синусова тахікардія. ЧСС 98 уд.хв. Нормальне положення ЕОС. Лікування : 29.01.18 виконано операцію: ультразвукова перкутанна нефролітотрипсія, н/с зліва.



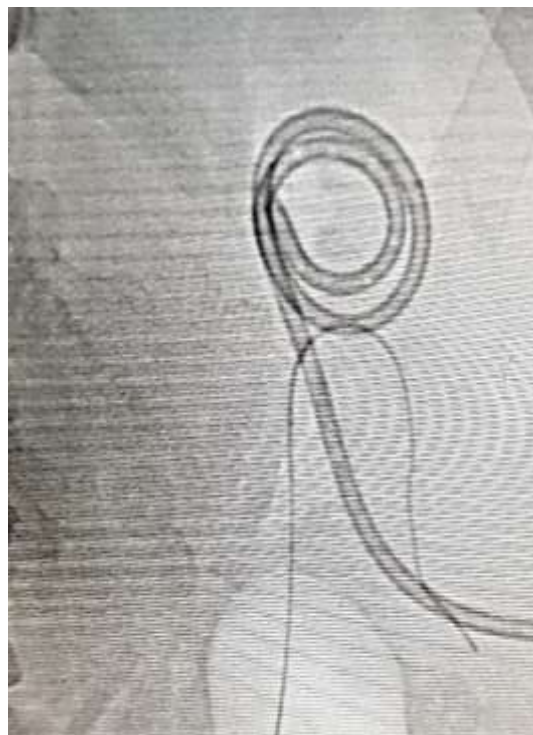
Оглядова урограма з
сечовідним катетером



Оглядова урограма – етап
дилатації нефростомічного ходу



Етап видалення фрагментів
коралоподібного каменя



Кінець операції, нефростомічний
дренаж

Рис. 3.1 Етапи перкутанної ультразвукової нефролітотрипсії (ПНЛТ), операція з двох доступів, стан SFR досягнуто.

В п/о періоді без особливостей. Відповідно до складу каменя, проведених обстежень та діагностичних тестів для диференційної діагностики типу нефролітіазу хвора проходила адекватну метафілактичну тiazидну терапію. Протягом 2-х років рецидивування СКХ не виявлено.

Хворий К. 1956 р.н. І.Х №1146. Поступив в клініку 18.02.17, та знаходився на стаціонарному лікуванні по 26.02.17. При поступленні встановлено діагноз : СКХ. Рецидивний камінь с/з сечоводу зліва. Блокована ліва нирка. Уретерогідронефроз зліва. Хронічний пієлонефрит в стадії латентного перебігу.

При поступленні скарги на біль в попереку зліва. З анамнезу СКХ з 1986 року, коли вперше самостійно відійшов конкремент. Спостерігався у уролога амбулаторно. Відмічав періодичне відходження конкрементів з

обох нирок. 28.11.2015 – ультразвукова ПНЛТ зліва, одномоментна контактна лазерна уретеролітотрипсія в с/з зліва.

Супутня патологія та ускладнення: 12.12.2014 - Резекція аневризми черевної частини аорти, лінійне протезування частини аорти. При обстеженні: КТ: великий (1.7см) камінь с/з лівого сечоводу щільністю +1085 НУ, уретерогідронефроз зліва до с/з.

ЗАК: Нв-114, Эр - 4.29, Тр-135, Лейк-9.9, СОЭ- 9. Креатенін – 108 мкмоль/л, сечовина-5.7. кмоль/л. Коагулограмма: ПЧ- 16, ПТІ-88, Ф-2.66, ЗАС: колір – нас.жовт., прозорість – мутна, щільність – 1010, реакція – кисла, білок – 1.2, епітелій – н/к, лейкоцити – 35-40 в п/з, еритроцити 10-15 в п/з, бактерії – мало.

Група крові - О (І), Rh (+) позитивна. ЕКГ: Ритм синусовий, регулярний. ЧСС 75-78 уд.хв. Нормальне положення електричної вісі серця. Помірні дифузні зміни міокарду. РРГ : роздільна КФ правої нирки - 58 мл/хв, КФ зліва – 34 мл/хв, справа паренхіматозний тип кривої, зліва – обструктивний тип кривої, ПВ – 58.

Виконане лікування: 20.02.2017 Контактна лазерна уретеролітотрипсія в с/з із видаленням множинних уламків конкрементів з лівого сечоводу, стентування лівого сечоводу. На рис. 3.1 представлені етапи виконання контактної лазерної уретеролітотрипсії в середній третині лівого сечоводу на етапах фіксації конкременту в ендоскопічній петлі, дезінтеграції каменя з встановленням в нирку ангіографічного провідника та на етапі контролю позиціонування стенту.

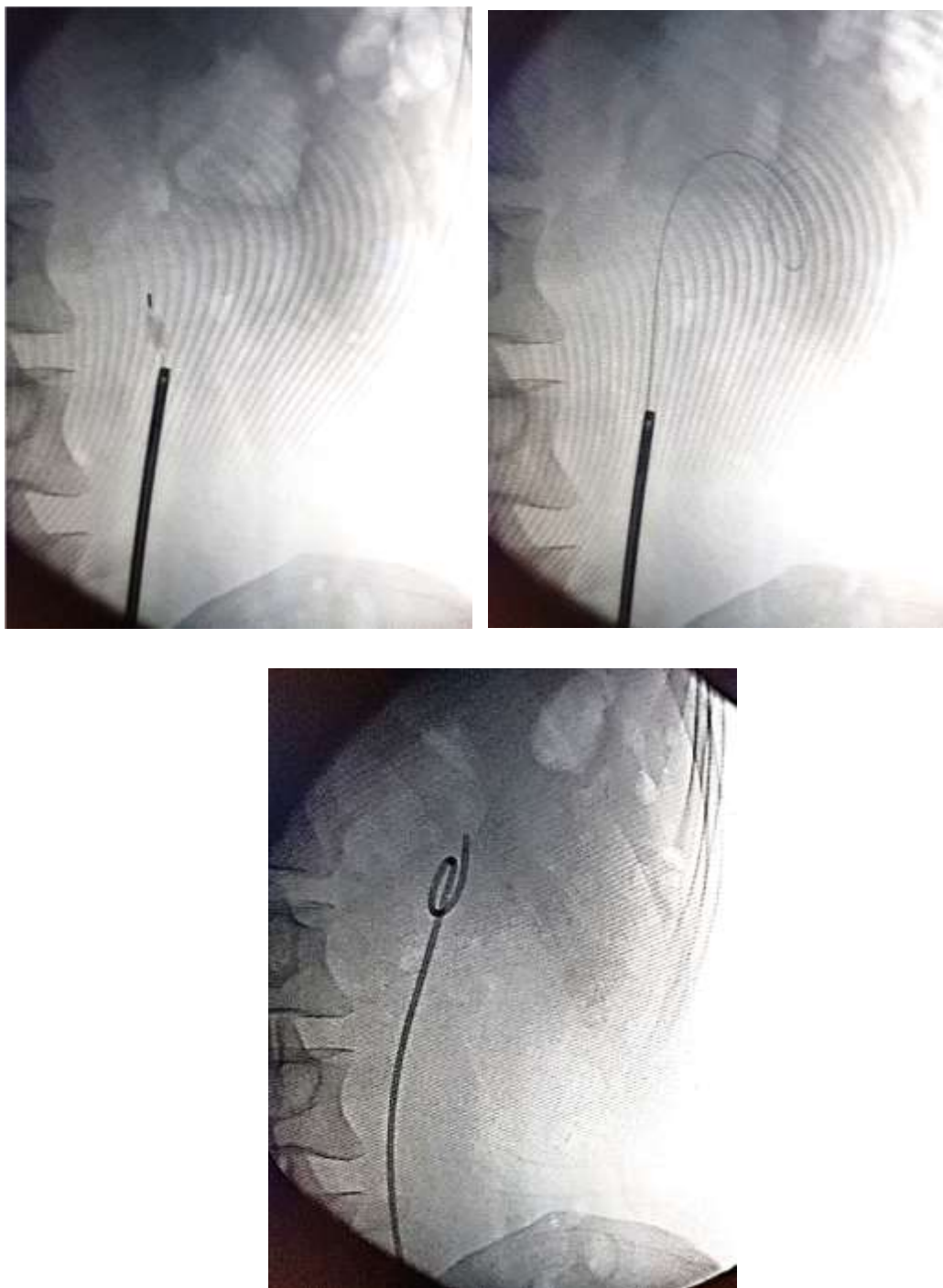


Рис. 3.2 Етапи виконання контактної лазерної уретеролітотрипсії в с/з лівого сечоводу з фіксацією конкремента в ендоскопічній петлі

В п/о періоді без особливостей. Рентгено структурний аналіз видалених конкрементів – CaOx – моногідрат. Отримував адекватну метафілактичну дієтотерапію. Рецидивування СКХ протягом періоду 3-х

років не виявлено. Контрольні обстеження РРГ і реноспецифічних ферментів з позитивною динамікою.

Висновки:

- 1) Контактні методи дезінтеграції та видалення каменів ВСШ є сучасними і високо ефективними в лікуванні уролітіазу
- 2) При проведенні перкутанної нефролітотрипсії методом вибору є ультразвукова та лазерна нефролітотрипсія
- 3) Контактну уретеролітотрипсію показано проводити переважно ультразвуковим та пневматичним обладнанням.

Результати дослідження даного розділу знайшли відображення:

1. С.О.Возіанов, В.В.Черненко, Д.В.Черненко, С.Т.Соколенко Контактна пневматична літотрипсія в лікуванні сечокам'яної хвороби //Збірник праць Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Актуальні питання сучасної урології, онкоурології, андрології та сексопатології» – Івано-Франківськ – 2018 – с.10-15
2. С.О.Возіанов, В.В.Черненко, Д.В.Черненко, С.Т.Соколенко Контактна пневматична літотрипсія у лікуванні сечокам'яної хвороби // «Здоровье Мужчины» - №3 (66) – 2018 - с.94-97.
3. Черненко Д.В. Опыт применения и особенности техники выполнения перкутанной нефролитотрипсии // Здоровье мужчины. - 2016 - №1 - с.40-44.
4. Черненко Д.В., Черненко В.В., Желтовская Н.И. Лечение больных с резидуальными камнями почек после перкутанной нефролитотрипсии // Урология. – 2014. - №3.- с.116-118.

5. Черненко Д.В., Черненко В.В., А.Л. Ключ, В.М.Шило Шляхи покращення довготривалої функції дренажів при зовнішньому та внутрішньому дренуванні нирок у хворих з обструктивними нефропатіями// Здоровье мужчины. – 2012. - №1. – с.109-114.
6. Черненко Д.В., Черненко В.В., Ключ А.Л., Шило В.Н. Шляхи покращення довготривалої функції дренажів при зовнішньому та внутрішньому дренуванні нирок у хворих з обструктивними нефропатіями // Здоровье мужчины. – 2012. - №2. – с.156-160.
7. Черненко Д.В., Черненко В.В., Шило В.Н. Уретеролітаз: особливості госпіталізації, ендоскопічних втручань, частоти та характеру ускладнень // Здоровье нации. – 2012 - №2-3 (22-23). – с.284-293.
8. Черненко В.В., Шило В.М.,Сайдакова Н.О., Черненко Д.В. Фактори ризику ускладнень після окремих ендоскопічних методів видалення каменя у хворих на уретеролітаз // Урологія. – Т.16 - №2'12 (61) – с.41-49.
9. Черненко В.В., Шило В.М., Черненко Д.В., Ключ А.Л. Контактна пневматична літотрипсія каменів сечоводів, можливі ускладнення, шляхи профілактики та лікування // Здоровье мужчины. – 2010. - №4(35). – с.114-116.
10. Черненко В.В., Шило В.М., Черненко Д.В., Ключ А.Л. Ендоскопічне видалення каменів інтрамурального відділу сечоводів // Здоровье мужчины. – 2010. - №3(34). – с.137.
11. Черненко В.В., Черненко Д.В., Железко А.И. Функциональное состояние почек после проведенной эндоскопической реканализации стриктур верхних мочевыводящих путей // Здоровье мужчины. – 2009. - №2(29). – с.111-114.
12. Возианов А.Ф., Черненко В.В., Черненко Д.В., Железко А.И. Рентген-эндоскопическое лечение приобретенных стриктур лоханочно-

мочеточникового сегмента и мочеточника // Здоровье мужчины. – 2008. - №4(27). – с.120-124.

13. Черненко В.В., Черненко Д.В., Железко О.І. Віддалені результати рентген-ендоскопічного лікування набутих стриктур сечоводів // Українсько – Польський симпозіум урології: тези доповідей. – Львів. – 2007.

14. Черненко В.В., Черненко Д.В., Железко А.И. Эндоскопическое лечение стриктур мочеточника // Матер. Всеукр. наук.-практ. конф.: тези допов. – Чернівці. – 2008. – с.56-66.

РОЗДІЛ 4 ПЕРЕДУМОВИ ОБГРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕНИХ ПІДХОДІВ ДО МЕТАФІЛАКТИКИ КАЛЬЦІЙ-ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛІТІАЗУ

Відомо, що метафілактика є невідмінною складовою лікування хворих на СКХ і має враховувати чисельні фактори для розробки і удосконалення її комплексних схем. Тільки за таких умов можливо забезпечити персоніфікований принцип, що вважається обов'язковим для досягнення позитивних результатів. Нижче зупинимось на основних, принципово важливих позиціях, що потребують окремих коментарів в плані виконання даної роботи, а також проаналізуємо на основі даних вивчення ретроспективної вибірки ефективність застосування стандартних схем метафілактики.

Важливими критеріями при виборі післяопераційної тактики ведення хворих на СКХ, зокрема на CaOx нефролітіаз, прогнозу рецидивування нефролітіазу та призначення відповідної метафілактичної терапії є функціональний стан нирок, а також наявність інфекційно-запального процесу з урахуванням стадії його інтенсивності.

4.1. функціональний стан нирок в залежності від виду хірургічного видалення каменів верхніх сечових шляхів.

Перкутанна нефролітотрипсія, апріорі, спричиняє певну травму паренхимі нирки, особливо у випадках декількох доступів при кораловидних і множинних каменях. Використання високих енергій: ультразвукова, лазерна, пневматична для дезінтеграції каменів, також наносять травму різної глибини і інтенсивності паренхіми органа.

Нами проведено вивчення функції нирки до та після хірургічного видалення каменів нирки, а саме за місяць до початку метафілактичного лікування. Залучена радіоізотопна ренографія.

З цією метою обстеження проведено в трьох групах (по 50 хворих) в залежності від методів видалення каменів, а саме лазерна контактна нефролітотрипсія; ультразвукова контактна нефролітотрипсія; пневматична контактна нефролітотрипсія. При цьому, при формуванні груп дотримувались чіткого відбору подібностей хворих за лабораторними даними та клінічними проявами. Крім того, контролем були результати обстеження 20 здорових осіб.

Найменш травматичним методом руйнації каменів нирки виявилось застосування лазерної літотрипсії. Т мах знизився з початкових показників (до операції) 7.17 ± 0.41 хв до 6.57 ± 0.63 хв після неї; тобто відмічається активна тенденція до їх нормалізації показників (норма 3-5 хвилин). Тоді як при використанні пневматичної контактної літотрипсії відмічається зворотній процес – збільшення на 71% відносно верхньої межі унормованих значень, що склав 8.57 ± 0.79 хв, а в результаті контактної ультразвукової літотрипсії збільшились на 50% до 7.45 ± 0.65 хв (норма 3-5 хв).

Аналогічний характер спостерігався для показників Т $\frac{1}{2}$, на тлі наявності в доопераційному періоді, значно підвищених (до 90%) показників відносно норми (8-10 хв) до 19.71 ± 1.52 хв. Впродовж місяця після операції він зріс ще на 20% (23.51 ± 2.19 хв) від початкових. Зазначене вказує на значний вплив пневматичної літотрипсії на функцію нирки. У пацієнтів після ультразвукової контактної літотрипсії величина показника відносно початкових майже не змінилась і складала (19.97 ± 2.03 хв), а надалі мала тенденцію до покращення - на 4.6 % від початкових (18.65 ± 1.45 хв). Вивчення перерахованих показників до хірургічного втручання та за 1 місяць перед початком метафілактичного лікування виявлено, що відновлення функції нирки розпочинається відразу після видалення конкременту. Встановлена також пряма залежність відновлення функції

нирки від її блоку та методу видалення каменя – ультразвукова, лазерна, пневматична контактна літотрипсія.

Суттєве значення негативного впливу на показники функціонального стану нирки відмічається за наявності ускладнень перебігу СКХ. Так показники ефективного ниркового плазмотоку (ЕНПс), найбільше відносно початкових значень 466.57 ± 31.58 мл/хв (норма 460-470 мл/хв), зменшувались у хворих з явищами гідронефрозу і частковому блоку нирки на 22%, що свідчить про вагомі порушення видільної функції нирки. Доведено, що інтенсивні зміни були характерними для хворих після пневматичної контактної літотрипсії, при якій відмічалось зниження показника ЕНПс на 14.2%. У хворих при виконанні лазерної чи ультразвукової контактної літотрипсії каменів нирки ЕНПс знизився на 9.2%. Важливими є дані обстеження контрлатеральної нирки. Ефективний нирковий плазмоток в ній залишався без змін 213.56 ± 22.45 мл/хв проти 219.87 ± 23.14 мл/хв. При застосування контактної пневматичної літотрипсії каменів нирки спостерігалось зниження ЕНПк до значень 191.54 ± 21.00 мл/хв, на 27.6% відносно норми, та 202.45 ± 19.76 мл/хв (12.2 %) відповідно по групах хворих. Достовірні зміни показників Вінтера відносно вихідних даних мали місце лише у хворих з явищами гідронефроза у вигляді їх зростання з 58% до 62 %. Таким чином підтверджено вплив методу видалення конкрементів на відновлення функції нирки.

З наведених даних на Рис. 4.1. видно, що перкутанна пневматична нефролітотрипсія визначається погіршенням процесів каналцевої фільтрації – секреторної функції Т мах (збільшення на 71%) відносно норми, та Т ½ (збільшення на 20 % від початкових) та зменшення на 22% за показниками ЕНП – екскреторної функції. Водночас, після ультразвукової контактної нефролітотрипсії спостерігається менш виражені процеси погіршення секреорної функції на 50% (Т мах до 7.45 ± 0.65 хв) та видільної

функції нирок на 14.2% за показниками ЕНП відносно початкових даних, окрім $T_{1/2}$ та показника Вінтера.

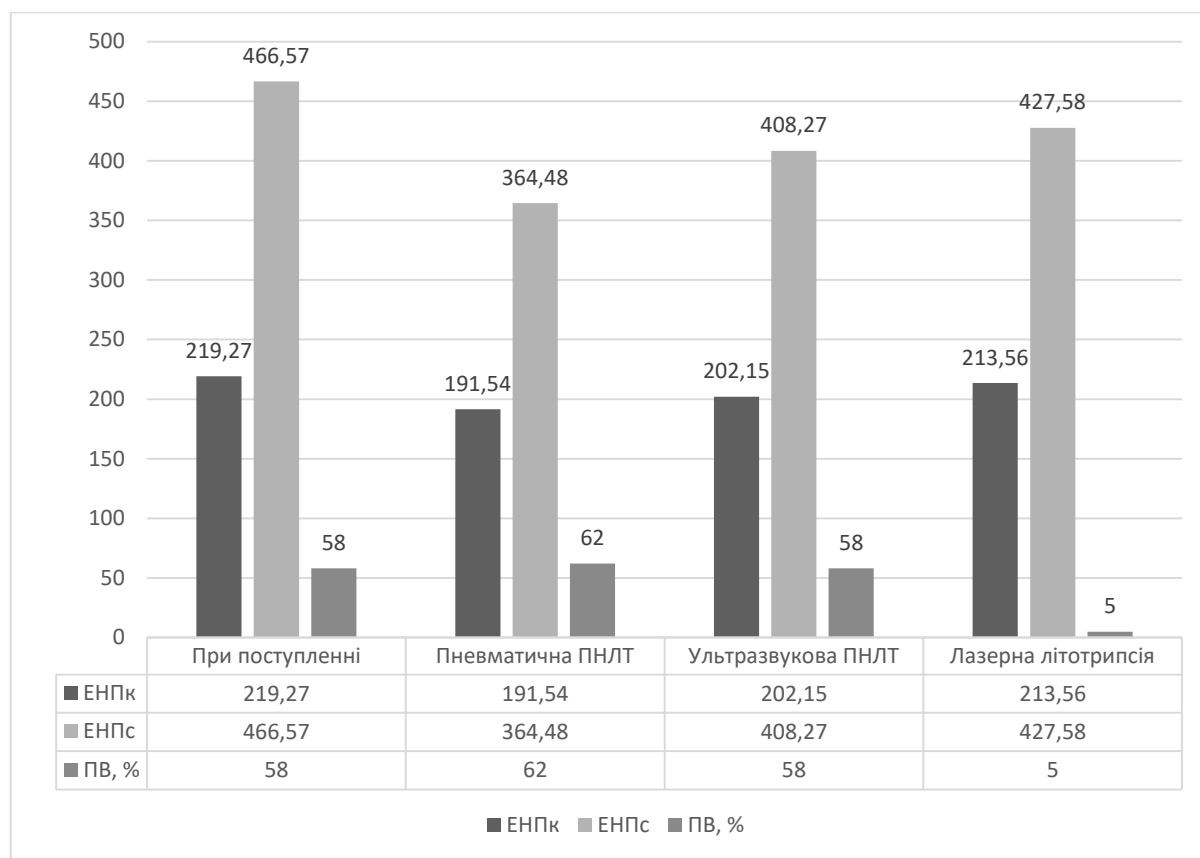


Рис.4.1 Результати екскреторної функції нирок протягом першого місяця залежно від виду видалення конкременту

Використання лазерної контактної нефролітотрипсії викликають значно менші погіршення функції нирки T_{max} знизився з 7.17 ± 0.4 хв до 6.57 ± 0.63 хв, $T_{1/2}$ - 319.71 ± 1.52 хв до 18.65 ± 1.4 хв, ЕНП зазнав незначних змін з боку контрлатеральної нирки (менше 3.0% від початкових), а сумарний показник вірогідно знизився лише на 9.2%.

4.2. Особливості перебігу хронічного калькульозного пієлонефриту у хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз.

Загальний аналіз сечі у хворих на СаОх уролітіаз, як в основній групі (n=650 хворих), так і в групі порівняння (n=246 хворих) носив строкатий характер з лейкоцитурією різної інтенсивності, мікрогематурією,

протеїнурією, бактеріурією, зміною рН сечі на кислу реакцію (показники 5.2-5.4) та наявністю сечового осаду переважно солей оксалату, кальцію, сечової кислоти та, рідко, фосфатів.

Понад 80% випадків СаОх уролітіазу супроводжується інфекційно-запальним процесом різної інтенсивності. Явища мають довготривалий перебіг, що в свою чергу впливає на функцію ураженої нирки і ускладнює перебіг сечокам'яної хвороби, сприяє рецидивному каменеутворенню.

Тому, для проведення ефективної метафілактики необхідно ідентифікувати збудників хронічного пієлонефриту, проводити поетапну адекватну антибактеріальну терапію протягом одного місяця перед початком метафілактичного лікування. Всім хворим в доопераційному періоді (n=896) проведено бактеріологічне дослідження сечі. За його результатами, та даними лабораторного і клінічного обстеження, серед означеного контингенту хворих з СаОх уролітіазом, інфекційно-запальний процес в нирках характеризувався як:

- 1) Латентна фаза перебігу хронічного пієлонефриту (в'ялотикуча) у $51,4 \pm 1,6\%$ хворих (n=461)
- 2) Фаза ремісії (без виражених клінічних та лабораторних проявів) у $22,9 \pm 1,4\%$ хворих (n=205)
- 3) Фаза загострення у $25,7 \pm 1,4\%$ хворих (n=230)

Як відомо, при вірогідній більшості випадків наявності хронічного пієлонефриту в його латентній фазі, у кожного четвертого перебіг кальцій-оксалатного уролітіазу ускладнювався загостренням інфекційно-запального процесу в нирках. За останніх умов, апріорі відноситься до одного з провідних факторів несприятливого результату, зазначений факт слід неодмінно враховувати перед проведенням оперативного втручання. Він диктує необхідність попереднього проведення антибактеріальної терапії.

Стабільність в цих фазах перебігу хронічного пієлонефиту не може бути, але на час проведення хірургічного втручання по видаленню конкременту їх необхідно враховувати і відповідно проводити антибактеріальну терапію. Слід наголосити, що в певних випадках терапію потрібно проводити не тільки під час оперативного та післяоперативного лікування, а і до операції.

Запалення в нирках носило бактеріальний характер і в 735 (82%) випадках вказувало на наявність моно культури чи асоційованого складу уропатогенів в титрах ($<10 \times 6$ КУО/1мл); табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Частота та склад мікробних асоціацій у основної групи хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз

Склад асоціацій збудників у основній групі (650 хворих)	Абс.	%	m
E.colli + Pseudomonas + St.aureus + Enterobacter	215	33	1,8
Proteus + Staphylococcus haemoliticum + Klebsiella pneumonia + Enterobacter	104	16	1,4
E.colli + Pseudomonas aureginosa + St.aureus	130	20	1,6
Proteus + Pseudomonas aureginosa + Candida	110	17	1,5

Дані табл.4.1. свідчать, що мікробні асоціації мали місце у 559 випадках у 650 хворих, що становило 86%.

Найчастіше ідентифікувались культури групи E.colli та Enterobacterica (близько 80%). Найвища чутливість мікрофлори сечі спостерігалась до цефтриаксону (81.2%), сульбактаму (46.4%), амікацину (27.4%), офлоксалину (56.2%), ципрофлоксацину (67.5%). Дані препарати

широко застосовувались при проведенні лікувальних заходів в до та післяопераційному періоді.

Таблиця 4.2.

Види збудників виділених з сечі хворих на кальцій-оксалатний
уролітіаз в залежності від груп спостереження

Різновид мікроорганізмів	Основна група N=650			Група порівняння N=246		
	Абс.	%	m	Абс.	%	m
E.colli	195	30	1,7	79	32	2,9
Streptococcus sp.	39	6	0,9	12	5	1,4
Stafilococcus aureus	45	7	1,0	22	9	1,8
S.hemolyticus	26	4	0,7	12	5	1,4
S.Epidermicus	20	3	0,6	17	7	1,6
Klebsiela pneumon.	52	8	1,1	15	6	1,5
Proteus vulgaris	39	6	0,9	22	9	1,8
Candida albicans	26	4	0,7	17	7	1,6
Pseudomonas ceratica	13	2	0,5	7	3	1,1
Pseudomonas aureginosae	39	6	0,9	22	9	1,8
Enterobacter	65	10	1,1	30	12	2,1
Morganella morgani	33	5	0,8	12	5	1,4
Mycoplasma homini	20	3	1,7	615	6	1,5
Кількість пацієнтів з бактеріурією	390	60	1,9	167	68	2,9
Асоціації мікроорганізмів	104	16	14,3	71	29	2,8

З даних табл. 4.2 видно, спектр виділених мікроорганізмів в сечі хворих основної та порівняльної групи статистично не відрізняються.

Найбільш частими монокультурами як в основній, так і в групі порівняння біли виявлені *E.colli* у $30,0 \pm 1,7\%$ та $32,0 \pm 2,9\%$, та *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*. Таким чином, отримана інформація узгоджується з публікаціями інших авторів і підтверджує, що причиною запального процесу в нирках, достовірно частіше, є грамнегативна умовнопатогенна мікрофлора.

4.3. Результати протирецидивного лікування хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз за стандартними схемами.

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.

Хворі спорадично проходили метафілактичне 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 200 мг на добу курсами по 21 день. Вітамін А (ретинол ацетат), вітамін Д2 – ергокальциферол, препарати магнію – Магне В6 по 0.5 в комплексі з піридоксином по 0.02 г тричі на добу, курсами по 10-12 днів. В схеми лікування рекомендовано включені цитратні суміші (Блемарен, Ураліт, Магурліт).

Мали місце використання стабілізаторів гомеостазу кальцію – ескузан 15 крапель тричі на день перед їжею, АТФ 1% - 1 мл внутрішньо м'язево, що сприяє відновленню кристалоінгібуючих властивостей сечі.

Критерієм оцінки перебігу кальцій-оксалатного нефролітіазу та якості метафілактики були:

- 1- Стан кристалоутворюючих солей в сечі – гіперкальційурія, гіпероксалурія, гіперурикурія.
- 2- Перебіг калькульозного пієлонефриту
- 3- Кількість рецидивів каменеутворення на протязі 1, 2, 3 років

Таблиця 4.3

Динаміка вмісту кристалоутворюючих солей в сечі хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз та частота рецидивів (n=246). М±m ммоль/л

Показники	К-ть хворих			Унормовані величини	Роки спостереження		
	Абс.	%	m		1 рік	2 рік	3 рік
Гіпероксалурія	140	57,0	3,1	305.28±26.42	475.20 ±35.63	493.52 ±37.94	457.83 ±38.70
Гіперкальційурія	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

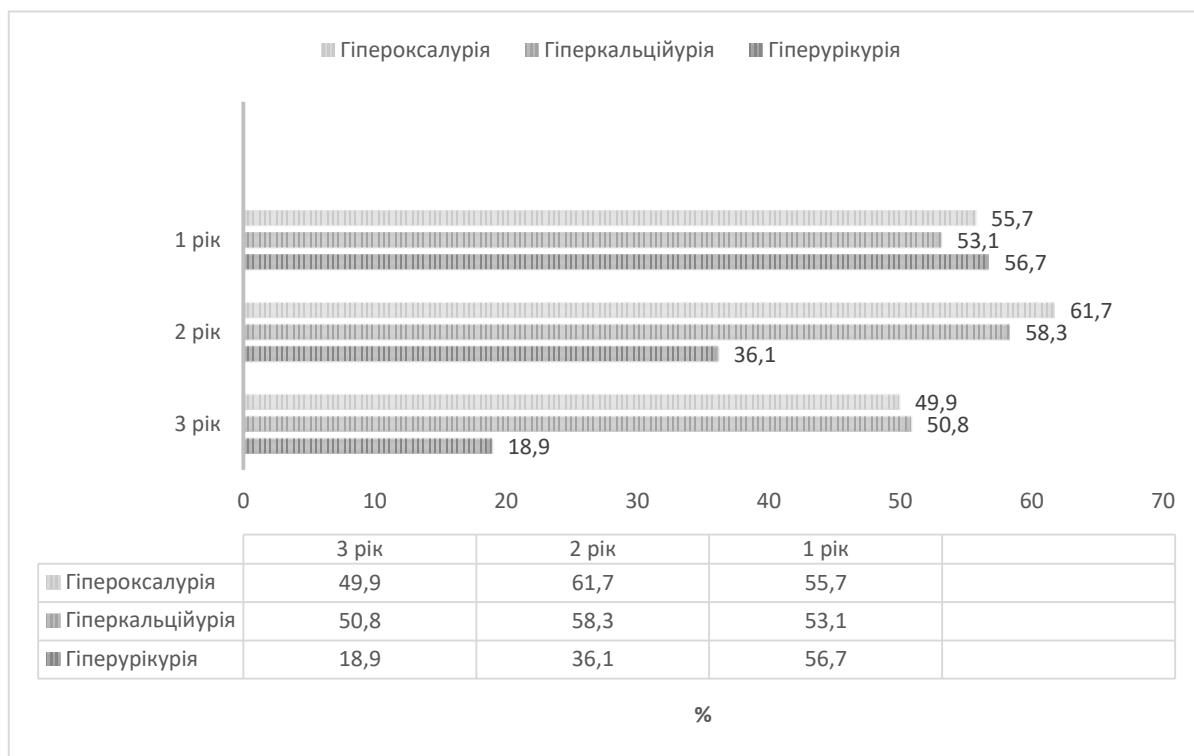


Рис.4.2. Темп прироста вмісту кристалоутворюючих солей в сечі хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз за роками вивчення (відносно унормованих величин)

Динаміка вмісту кристалоутворюючих солей в сечі хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз за роками вивчення представлена в табл. 4.3 та Рис. 4.2. Згідно отриманих даних у хворих II групи (порівняння), середній показник рівня оксалату в сечі здорових осіб становив 305.28 ± 26.42 мкмоль/л. У 140 хворих (57%) на CaOx нефролітіаз за період диспансерної метафілактики протягом 3-х років рівень оксалату 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 55.7% перший рік, на 61.7% - другий рік і на 50.0% - третій рік спостереження.

Однією з основних каменеутворюючих речовин в сечовому тракті є катіон кальцію. Вміст кальцію в сечі здорових осіб в середньому становив 4.460 ± 0.232 ммоль/л. середні показники кальцію в сечі на протязі трьох

років дорівнювали 6.830 ± 0.452 ; 7.060 ± 0.582 ; 6.720 ± 0.426 ммоль/л відповідно. Темп приросту за роками становив 53,1%, 58,3%, 50,8% відповідно.

У 167 (68%) хворих II групи (порівняння) на кальцій оксалатний уролітіаз встановлено підвищення рівня сечової кислоти в сечі. Гіперурикемія встановлена у 54% (n=133) хворих. Основними причинами порушення рівня сечової кислоти (вище 360 ммоль/л у чоловіків і 320 ммоль/л у жінок) є метаболічні порушення: 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.

Гіперурикемія викликає порушення гемодинамики нирки – ішемізацію капілярного русла, дисфункцію епітелію каналців нирки, альбумінурію, що, в свою чергу, погіршує перебіг кальцій-оксалатного уролітіазу. Сечова кислота має високий потенціал кристалізації. Пересичений розчин сечі, в якому має місце гіперкристалурія, гіпероксалурія в комплексі з сечовою кислотою, яка є промотором гіперкристалізації і є пусковим механізмом утворення солевих комплексів, росту мікролітів, а надалі – формування CaOx нефролітіазу.

Згідно з отриманими даними у II групі (n=246) хворих, відмічається пересичення каменеутворюючими солями сечі: гіпероксалурія у 57%, гіперкальційурія – 43%, гіперурикурія – 27,6%, що є основними факторами ризику рецидивування CaOx уролітіазу на фоні рецидивуючого хронічного пієлонефриту.

Основним доказом неефективності протирецидивного лікування з 246 хворих є 92 (37.5%) рецидивів каменеутворення протягом трьох років. Важливим є високий відсоток рецидивування уролітіазу на першому році спостереження – 40 (16.3%) хворих, а також надалі постійне рецидивування

на протязі другого року – 24 (9.8%) хворих та 28 (11.4%) протягом третього року спостереження.

Таблиця 4.5

Частота рецидивування кальцій-оксалатного уролітіазу в залежності від раніше використаних методів видалення конкрементів

Види оперативних втручань	Первинний рецидив n =239		Повторний рецидив n=133	
	Абс.	%	Абс.	%
Відкрита пієлолітотомія	46	7%	16	5%
Відкрита пієлолітотомія з нефростомією	64	9%	28	10%
Відкрита пластика МСС з пієлолітотомією	28	4%	14	5%
Відкрита пієлонефролітотомія з нефростомією	41	6%	36	12%
Відкрита уретеролітотомія	11	2%	7	2%
ПНЛТ з нефростомією	38	5%	12	4%
Контактна уретеролітотрипсія	41	6%	6	2%
Уретеролітоекстракція	4	1%	-	-
ДУХЛ	20	3%	14	5%
Всього	293	43%	133	45%

В загальній групі $n=896$ хворих раніше проведено 293 (43%) відкритих, ендоскопічних втручань та дистанційної літотрипсії з приводу видалення камені нирки та сечоводів. Із анамнезу хворих відмічався рецидив захворювання протягом останніх 5 років до госпіталізації в клініку інституту. У цих 293 хворих відмічалось неодноразове рецидивування СКХ у 133 випадках, що складає 45% від загальної кількості рецидивів.

Наведені в таблиці дані підтверджують високий ризик (43%) рецидивного каменеутворення при недостатній метафілактиці. Крім цього, кількість рецидивів залежить від методу видалення каменя нирки і від об'єму хірургічної травми нирки, що просліджується при відкритій пієлолітотомії з нефростомією – 64 рецидиви (9%) та повторні рецидиви 28 (10%), а також при відкритій пієлонефролітотомії з нефростомією – 41 рецидив (6%) і повторні рецидиви у цих хворих 36 (12%). Загальна кількість повторних рецидивів складає 133 (із 293 хворих, що становить 45%) до початку лікування в клініці інституту.

Висновки:

Весь період після видалення конкрементів (3 роки спостереження) протікає з ознаками високого ризику рецидивування сечокам'яної хвороби на фоні гіпероксалурії, гіперкальційурії, гіперурикурії та латентного перебігу хронічного пієлонефриту та зниження функції нирок різного ступеня.

Кальцій-оксалатний уролітіаз протікає найбільш агресивно на першому році після видалення конкременту, у порівнянні з другим та третім роками, та дає високий відсоток рецидивів (16.3%) першого року та загального рецидивування 37,5% протягом 3-х років.

Рекомендована попередня лікувальна терапія мало ефективна, що спонукало пошук і розробку нових методів метафілактики CaOx уролітіазу.

Результати дослідження даного розділу знайшли відображення:

1. Д.В.Черненко, В.В.Черненко, Н.І.Желтовська, В.Й.Савчук Кальций-оксалатний нефролітіаз і основи його метафілактики // «Здоровье мужчины» - №2 – 2018 – с. 65-70.
2. Д.В.Черненко, В.В.Черненко, Н.І.Желтовська, В.Й.Савчук Calcium-oxalate nephrolithiasis and the bases of its metaphylaxis // «Здоровье мужчины» - №1 – 2018 – с. 92-96.
3. Нікуліна Г.Г., Черненко В.В., Мигаль Л.Я., Черненко Д.В., Желтовська Н.І., 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.Дніпропетровськ. – с.61-62.
4. В.В.Черненко, В.Й.Савчук, Д.В.Черненко, Н.І.Желтовська Морфологічне дослідження кристалів сечової кислоти та її дигідрату у хворих на транзиторну сечокислу гіперкристалурію // Урологія. – Т.20 - №4. – 2016 – с.120-121.
- 5.Черненко В.В., Желтовская Н.И., Черненко Д.В., Савчук В.И. Противорецидивное лечение больных со смешанным уратно-оксалатным нефролитиазом цитратной смесью Уралит-У // Здоровье мужчины. – 2014. - №2. – с.106-110.

РОЗДІЛ 5. ОБГРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕНОЇ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА РОЗРОБКИ ТЕСТІВ ПО ВИЗНАЧЕННЮ ТИПІВ ГІПЕРКАЛЬЦІЙУРІЇ

5.1. передумова потреби в удосконаленні диференційної діагностики кальцій-оксалатного нефролітіазу

Понад 75% сечових каменів за своїм складом є кальцій-оксалатні. Кальцій абсорбується переважно в дванадцятипалій і початкових відділах товстої кишки під дією вітаміну Д3. Концентрація іонів Са в крові знаходиться на рівні 1.5 ммоль/л. Понад 250 ммоль/л у дорослих фільтрується нирками при нормокальційурії.

Нормальна екскреція Са з сечею складає 4 ммоль/л на добу (1-2% від профільтрованого). Паратгормон є основним регулятором кальцієвого метаболізму і визначає взаємовідносини між профільтрованим і екскрецією Са з сечею. Гіперкальційурія визначається у разі екскреції Са понад 300мг на добу у чоловіків і 250 мг у жінок. Існує три основних види гіперкальційурії.

- 1) Підвищена абсорбція (інтерстиціальний тип)
- 2) Зменшена реабсорбція (нирковий тип)
- 3) Підвищена реабсорбція із кісткового скелету (резорбтивний тип)

Приблизно 80-100 мг оксалату на добу поступає з харчовими продуктами, при вегетаріанській дієті від 80 до 2000 мг на добу. Близько 10% профільтрованого оксалату абсорбується. В доповнення кишкової абсорбції, оксалат також утворюється з гліаксолової і аскорбінової кислоти зі швидкістю 1 мг/годину. Більше оксалату досягається завдяки нирковій екскреції (15-40 мг/добу).

Гіпероксалурія – підвищена екскреція щавелевої кислоти з сечею (понад 40 мг/добу). При з'єднанні аніона щавелевої кислоти, її попередників

з катіоном кальцію утворюється погано розчинна сіль – оксалат кальцію у вигляді моногідрату кальція (вевеліт) чи дигідрату кальцію (веделіт). Розчинність кальцій-оксалатного каменю не залежить від рН сечі, тому гіпероксалурия є умовою і фактором ризику каменеутворення.

Основними факторами ризику рецидивного кальцій-оксалатного нефролітіазу є висока концентрація каменеутворюючих солей в сечі, пересиченість сечі, яка проявляється в добовому аналізі сечі (транспорт солей). В результаті проведеного обстеження із 896 випадків встановлено : гіперкальційурія у 385 (43%) хворих, гіпероксалурия – 511 (57%) хворих, гіперурикозурия – 609 (68%) хворих.

Враховуючи те, що основним джерелом кальцію є харчові продукти, постає питання вивчення дієтотерапії при кальцій – оксалатному нефролітіазі. До теперішнього часу основним в дієтотерапії кальцій оксалатного нефролітіазу було призначення безкальцієвої дієти. Постає питання – чи завжди безкальцієва дієтотерапія показана, від чого залежить її ефективність, на які показники орієнтуватися лікарю при призначенні дієтотерапії.

Вона направлена на значне зменшення, чи повне виключення із раціону харчування продуктів з високим вмістом щавлевої кислоти, зменшення абсорбції Са в кишківнику, зниження синтезу оксалатів в організмі, нормалізацію обміну Са, зменшення виведення Са з сечею без осадження солей щавлевої кислоти, попередження дефіциту магнію, вітаміну В6.

Низькокальцієва дієта вимагає:

Заборона субпродуктів (печінка, нирки), солоної риби, бульйонів, холодцю, кави, чаю, какао, шоколаду, горіхів, шпинату, щавлю, селери, ревеню, бобів, гірчиці, перцю, буряків, ківі, абрикосу, консервованих

томатів, томатної пасты, зелених помідорів, цибулі, сої, салату, петрушки, цитрусових, винограду, слив, молока, груш, агрусу, молочних продуктів, копчених м'ясних продуктів, ікри риби. Дотримуючись даної дієти можна досягнути зниження рівня екскреції кальцію до 40%. Необхідно виділити 4 види продуктів за кількістю щавлевої кислоти:

1. Високий вміст (>1 г/кг) в какао бобах, шоколаді, селері, шпинаті, щавлі, петрушці, ревені.
2. Помірний (0.3-1 г/кг) – морква, буряк, цикорій, квасоля, цибуля, томати, чай.
3. Незначний (0.005-0.3 г/кг) свіжа капуста, абрикос, банани, смородина, картопля, брюсельська капуста.
4. Малий вміст – баклажани, огірки, гарбузи, гриби, кольорова капуста, горох.

В раціоні харчування необхідно враховувати і рівень натрію (солоні продукти, солена риба, кухонна сіль). Середньо статистичний європеець вживає на добу 2300-6900 мг натрію (норма 500 мг). При зниженні вживання натрію до 3300 мг на добу, можливо знизити ризик рецидивування кальцій-оксалатного каменя до 30-50% у хворих, що мають діагностовану гіперкальціюрію середнього та тяжкого ступеня.

Тваринний білок сприяє закисленню сечі, зниженню рН сечі і підвищенню екскреції кальцію з сечею за рахунок резорбції із кісток і зниження реабсорбції кальцію в ниркових каналцях. Крім того, надлишковий пури́н призводить до підвищення концентрації сечової кислоти.

М'ясні продукти, м'ясо птиці, риба, морепродукти, сир, яєчний жовток формують навантаження кислотами. Кристали сечової кислоти викликають ураження епітелію ниркових каналців і, навіть, слабка урікурія з оксалатами є фактором ризику сечокам'яної хвороби.

Гіперабсорбція оксалату і кальцію часто виявляються у хворих на дисбактеріоз на фоні довготривалого прийому антибактеріальних препаратів, хронічних захворювань кишківника.

Низький рівень кальцію в продуктах харчування підвищує абсорбцію оксалату. При рівні кальцію в продуктах харчування до 15-20 ммоль/добу, рівень сечового оксалату знижується. Гіпероксалурія – при концентрації оксалату в сечі понад 0.45 ммоль/добу вживання дієти з низьким рівнем оксалату є корисним. Необхідно звертати увагу на харчові продукти багаті на солі оксалату:

- Ревінь 530 мг/100г
- Щавель, шпинат 570 мг/100 г
- Какао 625 мг/100 г
- Чайний лист 375-1450 мг/100 г
- Горіхи 200-600 мг/ 100 г

Вітамін С (до 4 г/добу) – високий ризик утворення конкрементів. Більш високі концентрації стимулюють ендогенний метаболізм аскорбінової кислоти в щавлеву і збільшення екскреції щавлевої кислоти. Тільки 10-15% оксалату в сечі утворюється за рахунок дієти. Здатність насичених оксалатами продуктів збільшувати екскрецію оксалату залежить не тільки від його наявності, але і біодоступності, розчинності і форми. Тільки шпинат, щавель, ревінь мають високий ризик, як харчові продукти.

Абсорбція оксалату збільшується при різних хронічних захворюваннях кишківника. Для зменшення всмоктування рекомендовано вживати харчові продукти з достатнім вмістом кальцію, магнію: сухофрукти, хліб із муки грубого помолу, вживання жирів та білків, молоко та молочні вироби.

В процесі лікування хворих виник цілий ряд не розкритих питань:

1. Відсутність чіткої межі між кишковою абсорбцією кальцію та ренальною формою гіперкальціурії.
2. При яких умовах буде корисна і необхідна безкальцієва дієта?
3. При яких умовах дієтотерапії буде виникати вторинна гіпероксалурія?

Вище викладене мотивувало розробку діагностичних тестів по визначенню типів гіперкальціурії.

5.2. Діагностичні тести при гіперкальціурії та гіпероксалурії, їх місце в диференційній діагностиці

Для вивчення рівня екскреції кальцію нами запропонована низько кальцієва проба, тіазидна проба та проба з навантаженням кальцієм, які послідовно надаємо нижче.

Низько кальцієва проба :

Хворим з гіперкальціурією (6.830 ± 0.852 ммоль/л) протягом 3 діб призначається низькокальцієва дієта (капустяно-картопляна; передбачається виключити молоко, кефір, йогурт, сири, бринзу, творог, каву, какао, чай, шоколад, бобові, сметану, горіхи, гірчицю, хрін, вівсянку, томати, салати, шпинат).

До призначення низько кальцієвої дієти та після, проводиться забір добової сечі та венозної крові з контролем рівня кальцію та оксалатів. При показниках гіперкальціурії нижче 6.01 ± 0.24 ммоль/л - діагностуємо абсорбтивну гіперкальціурію II типу.

У випадках з високим рівнем гіперкальціурії (7.060 ± 0.982 ммоль/л і вище) – діагностуємо гіперкальціурію I типу.

Тіазидна проба : хворим з високими 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 тiazидних 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 гіпероксалурію і абсорбцію оксалата з кишківника.

Результати обстеження на транспорт солей вказували на зниження рівня гіпероксалурії до 40-55 мг/добу. Встановлюється діагноз: гіпероксалурія II типу (набута).

У випадках відсутності зниження рівня гіпероксалурії під дією тiazидної проби виставлено діагноз – гіпероксалурія I типу (вроджена).

Проба з навантаженням кальцієм : процедура проби полягає у призначенні глюконат Ca впродовж 3-х діб по 0.5 x 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 отримується об'єктивне підтвердження наявності абсорбтивної гіпероксалурії II типу.

У випадках коли з високим вмістом оксалату в сечі, відмічається стабілізація чи тенденція до зниження гіпероксалурії шляхом зв'язування і нейтралізації в кишківнику оксалату кальцієм (зниження до 40-55 мг/добу), обґрунтовується необхідність призначення високо кальцієвої дієти в метафілактиці гіпероксалурії.

Як підсумок вище представлених відомостей, в табл. 5.1. подаємо принципи диференціальної діагностики гіперкальційурії та гіпероксалурії та їх корекції.

Таблиця 5.1

Принципи диференційної діагностики гіперкальційурії та гіпероксалурії, та їх корекції

Тип гіперкрис-талурії	Екс-креція Са після низько-Са дієти	Екскреція Ох після навантаження Са	Са / креатиніну ≤ 0.11	Метафілак-тична корекція	Кількість хворих n=650		
					Абс.	%	m
1	2	3	4	5	6	7	8
Абсорбтивна гіперкальційурія – I тип	>6.2 мМ/г(ж) >7.5 мМ/г(ч)	Без змін	≤ 0.11	Тіазидні діуретики (трихлортіази д 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 підвищу-ються	≤ 0.11	НизькоСа 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-дипірідамоп	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, консульта-ція ендокринолога	25	3,8	0,7

Продовження таблиці 5.1.

1	2	3	4	5	6	7	8
Нирковий канальцевий ацидоз	Без змін	Без змін	≥ 0.11	Цитратні суміші, тіазидні діуретики	4	0,6	0,3
Абсорбтивна гіпероксалурія I тип	-	Зниження не відбува-ється	≤ 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

Перед коментаріями до табл. 5.1. вважаємо доцільним представити основні положення щодо гіпероксалурії, що важливо в аспекті підходів до диференціальної діагностики. Так, сечовий оксалат прямого дієтичного вживання складає від 10% до 30% і залежить не тільки від раціону, але й стану шлунково-кишкового тракту, функцій печінки, нирок.

Оксалурія – найбільш поширений симптом, що трапляється більш ніж у 55-60% хворих на CaOx нефролітіаз. Про спадковість її свідчить тубулопатія у родичів хворого. Нині детально вивчена будова гену AGXT у хромосомі 2q37.3 що систематизує печінкову AGAT.

Вроджена відсутність цього ферменту викликає нагромадження оксалату у крові та призводить до первинної гіпероксалурії 1-го типу. Зниження активності цього гена і зниження активності ключових ферментів

може бути однією з причин вторинної оксалурії (II - типу) набутої гіпероксалурії.

Виділяють два основних види оксалурії. А саме:

Первинна гіпероксалурія – рідкі вроджені захворювання з утворенням каменів оксалату кальцію в нирках, це первинна гіпероксалурія I типу (ПГ-1) та 2 типу (ПГ-2), недостатність аланіна гліюксилат амінотрансферази (АГТ) при ПГ-1 і гліюксилата-гідроксипірувата редуктази (ГР/ГПР) при ПГ-2 призводить до збільшення синтезу і екскреції метаболічного кінцевого продукту – оксалату.

Нерозчинний оксалат кальцію кристалізується в нирках, порушує функцію нирок і, в кінцевому стані, до загибелі нирок. На сьогодні встановлено близько 100 генетичних мутацій вроджених оксалурій.

Види вродженої ПГ-1: дефіцит периксомальної печінкової AGAT; дефіцит цитозольно-мітохондріального ферменту гліюксилатгідроксипіруватредуктази; відсутність повної DGDG; первинна кишкова гіперабсорбція оксалатів, будь які інші гіпероксалурії чи гіперкальціурії не пов'язані генетично є вторинними.

Повернемось до табл. 5.1 та прокоментуємо представлені в ній дані:

I тип абсорбтивної гіперкальціурії, за нашими даними, зустрічався рідко, у 26 хворих ($4,0 \pm 0,7\%$), є найважчим, не коригується низько кальцієвою дієтою та відноситься до генетично-спадкових вад (тубулопатії)

На II тип - абсорбтивну гіперкальціурію припадала достовірна більшість (279 хворих - $43,0 \pm 1,9\%$). Тест з низько кальцієвою дієтою значно знижує або нормалізує рівень гіперкальціурії (з урахуванням фізіологічної норми кальцію 800-1200 мг/добу).

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

II тип гіпероксалурії – вторинна, екзогенна гіпероксалурія, що об'єднує стани з підвищеним вмістом оксалату в сечі вторинно, що обумовлено порушенням гомеостазу в організмі. Проба з низько кальцієвою дієтою викликає незначне підвищення рівня гіпероксалурії, кальцієве навантаження викликає зниження рівня оксалатів в сечі максимально на 12% (322 хворих – $49,5 \pm 1,9\%$) до межі 40-45 мг/добу.

Абсорбтивна гіперкальційурія III типу – мала місце у $5,4 \pm 0,9\%$ хворих (35 осіб). В основі цього стану лежить втрата фосфатів нирками в результаті ферментативного дефіциту, знижується рівень фосфатів в крові, активує Вітамін Д, який стимулює абсорбцію фосфата в кишківнику і паралельно гіперабсорбцію кальцію. В нашому випадку цих хворих переводимо в групу тіазидних діуретиків.

Ренальна гіперкальційурія, на яку припадало $4,1 \pm 0,8\%$ (27 осіб) є результатом порушення реабсорбції кальцію в ниркових каналцях. При цьому гіперкальційурія викликає вторинний гіперпаратиреоз. Рівень Са в крові при цьому залишається в нормі. Його втрата компенсується гіперабсорбцією з кишківника і кісткової тканини. Високий рівень кальцію в сечі та високий рівень паратгормону дають можливість диференціювати ренальну гіперкальційурію від абсорбтивної гіперкальційурії I та II типу.

Резорбтивна гіперкальційурія, відсоток якої складає $3,8 \pm 0,7\%$ (25 хворих), виявляється при первинному гіперпаратиреозі, наслідком якого є утворення каменів в нирках. Підвищена екскреція паратгормону при аденомі паращитовидної залози стимулює реабсорбцію Са з кісткової тканини, стимулює синтез Вітаміну Д3, що сприяє гіперабсорбції Са з

кишківника. При діагностиці резорбтивної гіперкальційурії рекомендована консультація хірурга ендокринолога – чи потрібне хірургічне лікування.

Важливою в метафілактиці CaOx нефролітіазу є вторинна – екзогенна, гіпероксалурія дієтичного походження. Вторинна гіпероксалурія об'єднує стани з підвищеним вмістом оксалату в сечі вторинно, що обумовлено порушенням гомеостазу в організмі і стає необхідним в метафілактичній терапії. Вторинна гіпероксалурія є найбільше поширена в молодому віці 20-30 років.

Причини, що призводять до виникнення вторинного підвищення концентрації щавлевої кислоти в сироватці крові та сечі: гіперабсорбція в шлунково-кишковому тракті; метаболічні порушення; зниження екскреції.

Причинами гіперабсорбції: хронічні захворювання кишківника, резекції тонкої кишки, дисбактеріози. Значну роль відіграють екзогенні фактори: питна вода, клімат, мікроелементи, гіповітамінози А, Д, В, Е, нестача *Oxalobacter* – зменшення темпів руйнування і зв'язування CaOx в кишківнику. При добовому визначенні рівня оксалату в сечі його рівень сягає 114 мг/добу при нормі 20-40 мг/добу.

В значній мірі абсорбтивна гіпероксалурія II типу залежить від рівня кальцію в кишківнику, що є абсорбованим, а надалі зв'язує і нейтралізує оксалат. Таким чином розривається ланцюг абсорбції оксалату і знижується рівень гіпероксалурії.

За результатами проведених досліджень та порівняльного, аналітико-синтетичного аналізів стало можливим розробити та запропонувати патогенетично обгрунтовану послідовність дій по визначенню типів гіперкальційрії (рис. 5.1).

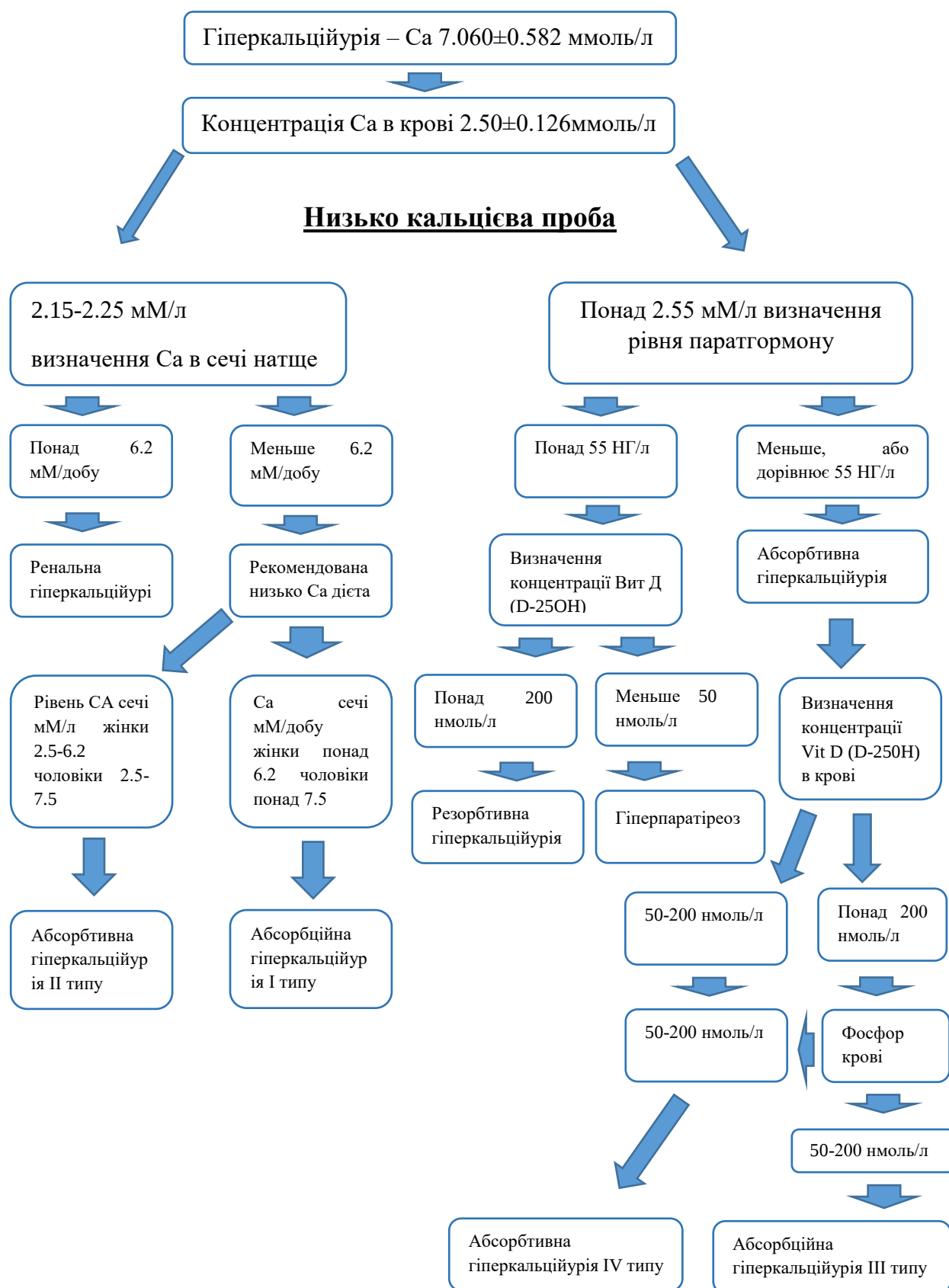


Рис. 5.1 Алгоритм визначення типів гіперкальційурії

Згідно даних Рис. 5.1 чітко прослідковується стан основних факторів ризику СаОх нефролітіазу. Рівень кальцію в сечі до початку лікування становив 7.060 ± 0.582 ммоль/л, в процесі проведеної метафілактики протягом 1 року відмічалась тенденція до нормалізації кальційурії 6.720 ± 0.42 ммоль/л, потім 5.710 ± 0.304 ммоль/л, надалі 5.030 ± 0.312 ммоль/л і протягом другого та третього років метафілактики показники нормалізувались стабільно до 4.098 ± 0.240 ммоль/л, 4.080 ± 0.238 ммоль/л.

Нижче прокоментуємо рис 5.1.

У випадках коли до лікування гіперкальційурія становила Са 7.060 ± 0.582 ммоль/л, а концентрація Са в крові 2.500 ± 0.126 ммоль /л, визначається рівень Са в сечі натще. При показнику Са більше 6.2 мМ/добу діагностується гіперкальційурія. У разі її величина менше 6.2 мМ/д проводиться тест нилькокальцієвої дієти. За умов значення показника Са в сечі 2.5-6.2 (жінок) та 2.5-7.5 мМ/добу (чоловіків) – діагностується абсорбтивний тип гіперкальційурії II, тоді як при вмісту Са в сечі понад 6.2 (жінки) та понад 7.5 мМ/добу (чоловіки) – діагностується абсорбтивна гіперкальційурія I типу (вроджена).

При концентрації Са в крові понад 2.55 мМ/л – показано визначення рівня паратгормону.

При показнику рівня паратгормону ≥ 55 НГ/л визначається концентрація Vit D (D-25ОН- ергокальциферол) в крові. При величині показника Vit D (D-25ОН) в крові вище 200 нмоль/л, - діагностується резорбтивна гіперкальційурія, у випадках величини Vit D (D-25ОН) менше 50 нмоль/л – діагностується гіперпаратіреоз.

При виявленні рівня паратгормону менше 55 НГ/л – діагностується абсорбтивна гіперкальційурія. На наступному етапі для визначення типу абсорбтивної гіперкальційурії досліджується концентрація Vit D (D-25ОН)

в крові. При рівні концентрації Vit D (D-25ОН) в крові в межах 50-200 нмоль/л діагностується абсорбтивна гіперкальційурія IV типу, у разі її величини понад 200 нмоль/л – діагностується абсорбтивна гіперкальційурія III типу.

На наступному етапі нами здійснена перевірка надійності запропонованих діагностичних тестів. Результати її виглядають таким чином.

Стосовно низько кальцієвої проби отримані такі дані. Чутливість дорівнювала 77%, специфічність 91%. Високий показник специфічності свідчить про здатність теста відрізняти хворих у яких не виявлено захворювання від дійсно здорових осіб.

Прогностична цінність теста (predictive value) тобто ймовірність наявності / відсутності захворювання за умов відомого його результату. За проведеними розрахунками прогностична цінність позитивного результату (positive predictive value) склала 92%, тоді як прогностична цінність негативного результату (negative predictive value) – 75%. Перший показник в даному випадку переконливіший, що дозволяє вважати про величину, в даному випадку, велику ймовірність наявності хвороби. Високим виявився й відсоток ймовірності виявлення хвороби до того, як стали відомі результати теста – показник претестової ймовірності становив 57%.

Крім чутливості та специфічності ефективність діагностичного теста оцінюється за показником відношення правдоподібності (L.R. – likelihood ratio) чи відношення ймовірності шансів.

$LR = \text{чутливість} / (100 - \text{специфічність})$. LR в даному випадку дорівнював 8,5. При показнику більше 1 у стільки разів зростає ймовірність діагностики захворювання.

Висока надійність тіазидної проби, як діагностичного теста також доведена за відповідними показниками. Їх конкретні величини представляються наступним чином: чутливість – 92%, специфічність – 94%; прогностична цінність позитивного результату – 94%, негативного – 90%, претестова ймовірність – 43%; відношення правдоподібності (чи шансів) – 15,3.

Проба навантаженням кальцієм також знайшла підтвердження своєї діагностичної надійності. Зазначене відзеркалюється наведеними нижче показниками, а саме: чутливість – 93%; специфічність – 92%; прогностична цінність позитивного результату – 91%, негативного – 95%; претестова ймовірність – 72%; відношення правдоподібності (шансів) – 11,6. В даному випадку вища величина прогностичної цінності негативного результату, за її значення позитивного результату, на відміну від двох попередніх діагностичних тестів, є підтвердженням, що тест з великою ймовірністю свідчить про відсутність захворювання.

Таким чином, об'єктивізована надійність запропонованих діагностичних тестів.

Висновок: завдяки диференціальному підходу до визначення кількісного рівня кальцію, оксалату в лабораторних показниках транспорту солей, мінеральному вмісту і співвідношенню кальцій/оксалат у видалених каменях, клінічних даних встановлюється можливість формування груп хворих для проведення подальшого протирецидивного лікування СаОх уролітіазу.

Результати дослідження даного розділу знайшли відображення:

1. В.В.Черненко, Д.В.Черненко, Н.І.Желтовська, В.Й.Савчук, Бондаренко Ю.Н. Дифференциальная диагностика видов гиперкальциемии и ее роль в метафилактике кальций -

- оксалатного нефролітиаза // «Здоровье мужчины» - №2 – 2018 – с. 104-109.
2. Черненко Д.В., Черненко В.В., Желтовская Н.И. Савчук В.И. Комплексная метафилактика кальций-оксалатного нефролітиаза // Здоровье мужчины. – 2015. - №2. – с.35-41.
 3. Черненко Д.В., Черненко В.В., Желтовская Н.И., Савчук В.И. Метафилактическая терапия больных со смешанными камнями почек // Здоровье мужчины. – 2015. - №2.
 4. Черненко Д.В., Черненко В.В. Профилактика та противорецидивное лечение кальциевого нефролітиаза // Мат-ли міжрегіональної наук.-практ. конференції: Актуальні питання сучасної урології, сексопатології та андрології. – 16-17 жовтня 2014, м.Яремче. – с.123-129.
 5. Черненко Д.В. Профилактика и противорецидивное лечение кальциевого нефролітиаза // Здоровье мужчин, 2013 - №3 –с.129-135.
 6. Черненко В.В., Черненко Д.В., Ключ А.Л. Фитопрофилактика рецидивного нефролітиаза // Medical Nature. – 2010. - №3. – С. 32 –33.
 7. Черненко Д.В., В.М.Шило, Черненко В.В. Обґрунтування застосування БАД «Проліт» при різних видах нефролітиазу // Кл.фармація, фармакотерапія. - №3-4 (12-13) – 2011 – с.77-85
 8. Черненко Д.В., В.М.Шило, Черненко В.В. Ефективність комплексного лікування хворих після видалення каменя сечоводу з використанням БАД «Проліт» // Урологія. – №4 (43) – 2012. – с.111-117.

РОЗДІЛ 6. РОЗРОБКА УДОСКОНАЛЕНОЇ КОМПЛЕКСНОЇ СХЕМИ МЕТАФІЛАКТИКИ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ НИЗЬКОКАЛЬЦІЄВОЇ ДІЄТОТЕРАПІЇ

6.1. Обґрунтування призначення низькокальцієвої дієти у хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз.

Основним принципом дієтометафілактики є корекція гіперкальцієурії та гіперурикурії. При виборі її тактики важливо враховувати, що гіперкальцієурія не вважається самостійним захворюванням, а сприймається як є метаболічний комплексом, який може бути характерним для багатьох захворювань чи станів. Зазначене продемонстровано на рис. 6.1.



Рис 6.1 Причинно-наслідковий зв'язок в формуванні кальцій-оксалатного нефролітіазу

Гіперкальційурія – в своїй патогенетичній основі залежить від екзогенних, ендогенних факторів, генетично-спадкових факторів. Виділяють дві основні групи гіперкальційурії: первинна і вторинна. Формування, розвиток та характер перебігу СаОх уролітіазу також підпорядковується впливу багатфакторних станів (рис. 6.2).

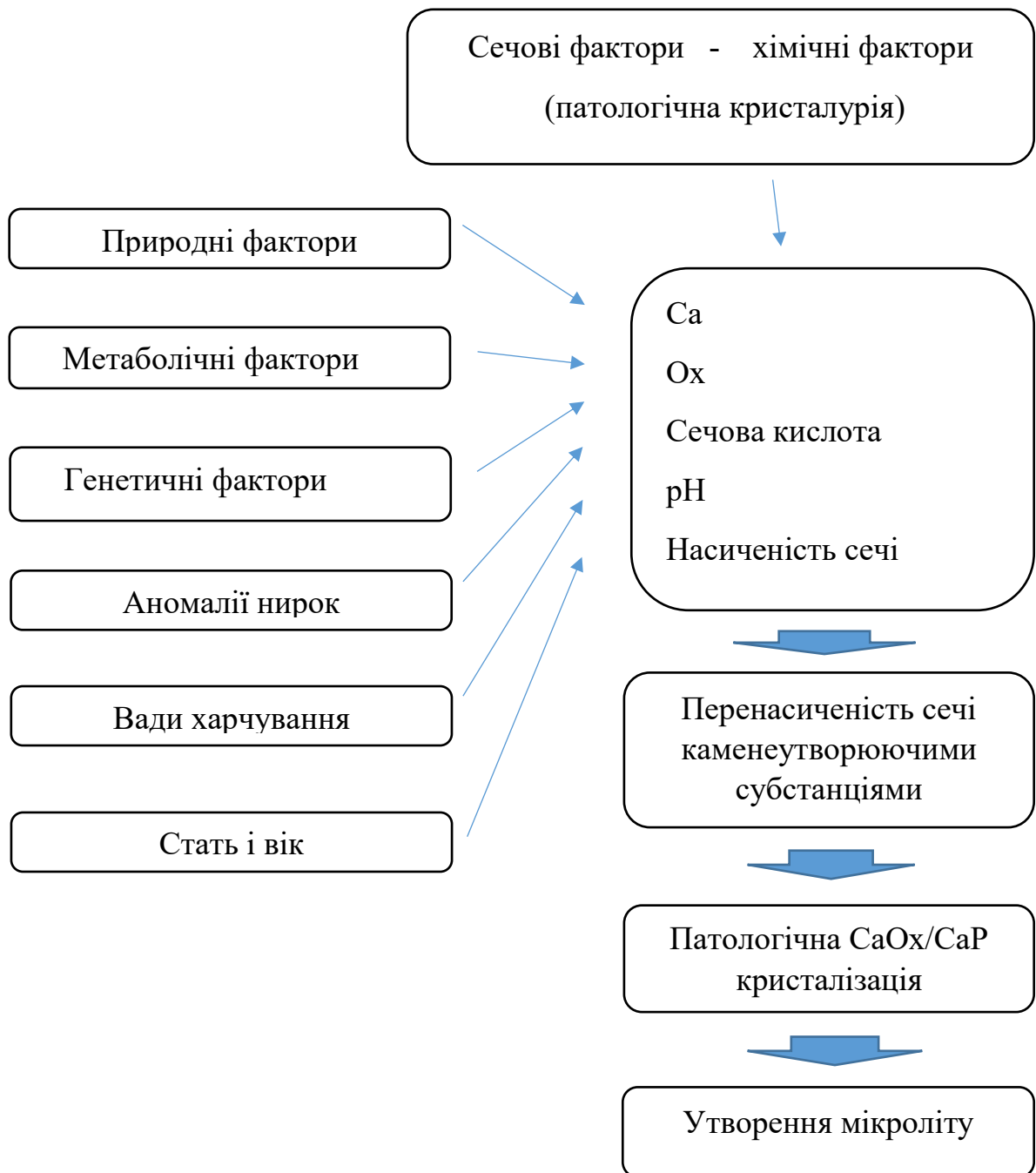


Рис. 6.2 Фактори ризику рецидивного утворення СаОх каменя нирки

Передумовою для проведення контрольованої дієтометафілактики є формування клінічних груп за результатами повного клінічного обстеження. Воно передбачає:

- біохімічні обстеження крові з визначенням креатиніну, сечовини, кальцію, гліколату, сечової кислоти, калію;
- біохімічні показники добової сечі з визначенням рівня екскреції кальцію, сечової кислоти, гліколату, оксалату, цитрату, креатиніну;
- визначення рН сечі добового діурезу;
- посів сечі на флору та чутливість до антибіотиків;
- визначення мінерального (хімічного) складу видаленого каменя;
- при необхідності – визначення рівню паратгормону та активної форми Vit D (D-250H) в крові;
- проведення спеціальних проб для диференційної діагностики гіперкальціємії (проба з навантаженням кальцієм, низько кальцієва проба, тіазидна проба).

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

Схематично даний алгоритм з урахуванням основних проб та аналізів з наступним розподілом за типом гіперкальціємії поданий на рис. 6.3.

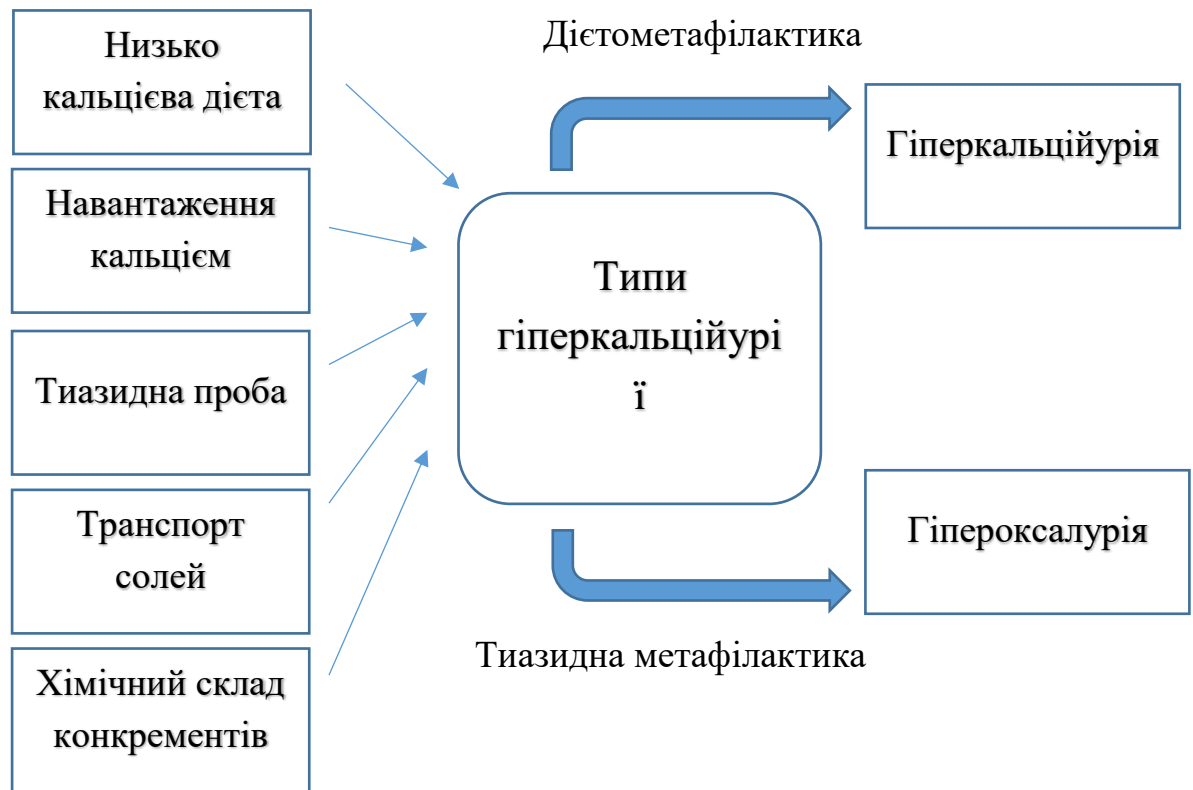


Рис. 6.3 Схема вибору протирецидивного лікування хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз

Як видно з рис.6.3 провідними критеріями вибору тактики ведення хворих на CaOx нефролітіаз слід вважати дані: хімічного складу видалених конкрементів; дані лабораторних досліджень – визначення рівня гіперкальціурії, гіпероксалурии, урікурії в добовій сечі (транспорт солей); клінічні тести: проба з низько кальцієвою дієтою, проба з навантаженням кальцієм, тіазидна проба.

Формування клінічних груп хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз.

1 – виділено 2 напрямки протирецидивного лікування: дієтометафілактика та тіазидна метафілактика

Із обстеженої кількості мінеральних проб виділено окремі групи досліджених по вмісту в них переважної кількості катіонів кальцію до 60%

у 279 хворих (43%) і проби з переважною кількістю оксалату до 60% у 378 хворих.

Сечова кислота в різних пропорціях знаходилась в пробах близько 36% обстежених конкрементів. Дані добових показників в сечі рівня кальцію та оксалату відповідно склали: гіперкальційурія – 43% (279 хворих), гіпероксалурія – 57% (371 хворих). Клінічні тести з низько кальцієвим навантаженням виділили групу хворих – II тип абсорбтивної гіперкальційурії 43% (279 хворих) для дієтометафілактики. Проба з тіазидними діуретиками – визначила групу хворих для проведення метафілактичного лікування тіазидними діуретиками 57% (371 хворий).

Проба з навантаженням кальцієм – визначила необхідність кальцій вмісної дієтотерапії у хворих з гіпероксалурією, та дала можливість проконтролювати достовірність низько кальцієвої проби.

Клінічно сформовано 3 групи:

I гр. Основна – 650 хворих

II гр. Порівняння – 246 хворих (ретроспективний аналіз)

III гр. Контрольна – 50 здорових осіб

В свою чергу із основної групи виділено дві клінічні групи:

I-A - дієтометафілактика – 279 хворих з гіперкальційурією,

I-B - тіазидна метафілактика – 371 хворий з гіпероксалурією.

Необхідними складовими умовами для проведення подальшої ефективної метафілактики є:

Диспансерне спостереження хворого, яке включає лабораторне обстеження з визначенням мінерального складу каменя, аналіз добової сечі і крові з виявленням вмісту Са, оксалату, сечової кислоти, рН сечі, калію за

показами, рівня креатиніну і сечовини. При певних умовах, необхідним є визначення рівня паратгормону. Необхідним є проведення УЗД органів сечовивідної системи на предмет визначення рецидивування СКХ (1 раз на 3 місяці – перший рік, надалі 2 рази на рік). Контроль транспорту солей і їх рівень в крові і сечі (1 раз на 6 місяців). Загальний аналіз сечі, посіви крові на бактеріюрію з визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів (при необхідності 1 раз на 6 місяців). Дієтометафілактика хворих з гіперкальційурією носить системний характер і включає комплексну терапію.

Схема дієтометафілактики:

1. Дієта, постійно, з низьким вмістом кальцію
2. Вітамін В6 (пірідоксин) – 40.0 мг на добу – 3 місяці, надалі – 1 місяць перерва, курси повторюються на протязі 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 терапія – згідно аналізів сечі та антибіотикограми.
6. Водний режим – стимуляція діурезу 1.5-2 літри на добу.

Метафілактика розпочинається в перший місяць після виписки хворого із стаціонару з проведенням необхідних клінічних обстежень.

6.2. Фактори ризику рецидивування кальцій-оксалатного нефролітіазу та ефективність запропонованої дієтометафілактики

Як відмічалось, основними факторами ризику і, водночас, критеріями ефективності схем метафілактики вважаються результати вивчення транспорту солей, функціонального стану нирок в аспекті їх динаміки

відносно вихідних даних в процесі протирецидивного лікування. Дали приводимо конкретні результати таких досліджень через 3, 6, 12 місяців, 2 та 3 роки після видалення конкремента (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

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 мета-філактики	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 (мкмоль/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 (мкмоль/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, $p > 0,05$

Проаналізуємо дані табл. 6.1. Так, в досліджуваній групі середній рівень кальцію крові був підвищений до початку метафілактичної терапії і складав 2.680 ± 1.26 ммоль/л, і вже через 3 місяці достовірно змінився до 2.430 ± 0.120 ммоль/л, 6 місяців – 2.520 ± 0.136 ммоль/л, через 1 рік показники прийшли до норми і складали 2.223 ± 0.120 ммоль/л. В подальшому вони залишались стабільними і трималися на рівні 2.180 ± 0.127 ммоль/л і 2.160 ± 0.110 ммоль/л на другому і третьому році спостереження відповідно.

В групі порівняння (246 хворих) відмічено стійку гіперкальціурію впродовж усіх трьох років активного нагляду: 6.830 ± 0.452 , 7.060 ± 0.582 , 6.720 ± 0.426 ммоль/л (при нормі 4.460 ± 0.232) та гіперкальціємію – 2.650 ± 0.132 , 2.680 ± 0.126 , 2.740 ± 0.142 ммоль/л відповідно.

Динаміка змін рівня кальцію в сечі на фоні запропонованої комплексної метафілатики носила стабільний характер, що є важливим фактором протирецидивного лікування. Діапазон коливань індивідуальних показників вмісту кальцію в сечі в процесі протирецидивного лікування у основній групі становив від 7.060 ± 0.582 до 4.096 ± 0.240 . Як видно, через 6 місяців він достовірно зменшився до 5.710 ± 0.304 . В результаті подальшої такої тенденції на другий рік нормалізувався і залишився таким і надалі. Зокрема, після проведеної метафілактики при нормі 4.460 ± 0.232 ммоль/л, показники дорівнювали в середньому 4.080 ± 0.235 ммоль/л.

В процесі проведення низько кальцієвої метафілактики у 11 пацієнтів відмічено зростання рівня оксалатів в сечі (44.2 ± 7.5 мг/л). Хворим рекомендовано доповнити раціон молочними продуктами, що призвело до корекції гіпероксалурії у 3-х пацієнтів, 8 хворих із рівнем в крові Са 2.50 ± 1.26 ммоль/л переведено в групу тіазидних діуретиків.

Для виключення гіперпаратіреозу досліджувався рівень паратгормону (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України»). У 13 хворих він був вище 55 НГ/л,

зазначене мотивувало вивчення рівня VIT D (D-250H) ергокальциферол в крові. При величині показника нижче 50 нмоль/л передбачалась наявність гіперпаратіреозу, що вимагало проведення консультації і лікування у ендокринолога.

Доведено, що комплексна низькокальцієва метафілактика призводить до збільшення цитратів в крові та сечі, таким чином забезпечується посилення інгібіторної активності сечі до кристалізації солей. Адже гіпоцитратурія є одним з головних факторів ризику рецидивного каменеутворення. Рівень цитрату крові до лікування 72.58 ммоль/л, в процесі метафілактики 72.53 ± 3.04 , 75.49 ± 4.02 , 76.25 ± 2.06 , 81.58 ± 5.24 , 80.96 ± 4.68 , 82.317 ± 2.08 ммоль/л у відповідні терміни контролю (при нормі 82.31 ± 2.08 ммоль/л).

Вміст цитрату у сечі до та під час лікування становив: до лікування 408.73 ± 10.05 , та відповідно 419.78 ± 9.08 , 467.27 ± 12.04 , 466.20 ± 10.05 , 495.65 ± 12.06 , 503.14 ± 6.67 ммоль/л (при нормі 527.34 ± 6.62 ммоль/л) через 3, 6, 12 місяців та на 2 і 3 рік.

Цитрат реалізує свої інгібіторні властивості шляхом утворення комплексів з іонами Са і гальмування кристалізації кальція-оксалата. 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. При порушенні пуринового обміну відбувається гіперпродукція сечової кислоти і, як результат, гіперурікемія і гіперурікозурія. Встановлено, що кристали сечової кислоти можуть бути субстратом і промотором гіперкристалізації насичених розчинів сечі і формувати кристали оксалатів, кальцію з сечовою кислотою.

Сечова кислота є кінцевим продуктом обміну нуклеїнових кислот, синтезується також із деяких продуктів харчування. Широко утилізується в організмі, 2/3 якої повністю обновлюється протягом доби. Стан сечової кислоти і її дигідрату займає важливе місце в формуванні каменя будь якого мінерального складу, як первинного, так і рецидивного.

Проведення метафілактичних заходів при вивченні лабораторних даних «транспорт солей» у хворих групи І-А із гіперурікурією та гіперурікемією встановлено у 39 хворих (14.0%). Найвирогіднішими причинами цього стану є дисметаболічні порушення: ожиріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет та інші.

Рівень сечової кислоти крові становив 0.554 ± 0.078 ммоль/л, сечі 4.28 ± 0.2 ммоль/л, концентрація кальцію сироватки крові 2.44 ± 0.18 ммоль/л, сечі 5.6 ± 0.91 ммоль/л, гіпоцитратурія становила 2.03 ± 0.2 ммоль/л, рН сечі 6.32 ± 0.2 , добовий діурез 1.86 ± 0.30 ммоль/л.

Цим хворим метафілактична терапія була доповнена введенням урікостатика – Фебуксостат (Аденурік) 40-80 мг/добу на протязі 2-3 місяців. Доза препарату підтримується за рахунок титрування з індивідуальним підбором дози. При контрольному обстеженні через 3 місяці і надалі 6 місяців, 12 місяців, 2 і 3 роки показники сечової кислоти в крові та сечі достовірно стали менші, через 6 місяців стабілізувались, а саме в крові: 0.42 ± 0.06 , 0.4 ± 0.07 , 0.38 ± 0.04 , 0.30 ± 0.05 , 0.25 ± 0.64 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.

Використання препарату Аденурік з метою корекції рівня сечової кислоти в сечі і крові, забезпечує стійкий результат протягом всього періоду спостереження (без порушень рекомендованої дієти з низьким вмістом тваринного білку). Впродовж періоду проводимої метафілактичної терапії проводиться 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.

Показники креатиніну крові та сечовини були на рівні клінічної норми весь період спостереження і коливались від 98 ± 10.0 на початку лікування та 68 ± 6.8 ммоль/л під час подальшого лікування сечовина 7.5 ± 2.4 до 5.2 ± 1.6 ммоль/л. Проте, як видно, простежується чітка тенденція до зниження величин відповідних показників.

Ультразвукове дослідження проводилось згідно загальної схеми метафілактики через 3-6-12 місяців в подальшому 2 рази на рік. У 12 (4.3%) хворих встановлено рецидивування каменів – 8 перший рік, по 2 хворих на другому і третьому році метафілактики. В цих випадках камені видалені перкутанною нефролапаксією. В рентген-структурному аналізі встановлено фосфорно-кислий склад каменів, в аналізах сечі висіяно анаеробні мікроорганізми *Proteus vulgaris* 10x6 КОЕ. Призначена адекватна антибактеріальна, протизапальна терапія. В загальному масиві хворих проводились контрольні аналізи, посіви на стерильність.

Явища хронічного калькульозного пієлонефрита відмічались у 57% (159 хворих) перші 3 місяці лікування. Проводилась адекватна антибактеріальна терапія до повного купування хронічного пієлонефриту в індивідуальному плані. Показники аналізів крові, глюкози крові, загальний білок крові, печінкові проби були в нормі.

Застосування в метафілактиці низькокальцієвої дієти, Віт В6, фітопрепарату Канефрон-Н (Біонорика-Німеччина) і водного режиму до 1.5-2 літри, стимулює діурез у хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз до 2 літрів постійно, що позитивно впливає на функцію нирок, зменшує концентрацію сечі (її питому вагу), що є позитивним фактором при сечокам'яній хворобі.

Висновки:

Комплексна дієтометафілактика гіперкальційурії, як одного з основних факторів рецидивування уролітіазу, з включенням Vit B6, урікостатіка – Аденурик, фітопрепарат Канефрон-Н, протизапальної терапії та водного режиму, призводить до нормалізації основних факторів ризику рецидивного каменеутворення: зниження рівня гіперкальційурії, гіперкальціємії, підвищення рівня цитрату в сечі і крові, корекції рівня сечової кислоти крові і сечі, корекції рН сечі і підвищення добового діурезу.

Комплексна дієтометафілактика добре переноситься хворими, потребує клінічного і лабораторного контролю, у 11 (4% хворих групи І-А) відмічена дестабілізація рівня Са в сечі із значним підвищенням оксалурії. Хворим призначено дієту з кальцієм, 8 (3%) хворих переведено в групу тіазидних діуретиків.

У хворих при концентрації: Са в крові вище 2.55 мМ/л проведено вивчення рівня паратгормону. У 13 (5%) хворих рівень паратгормону був вище 55 НГ/л, вивчено рівень Vit D (D-25ОН) ергокальциферолу в крові. У 3-х (1%) хворих встановлено гіпертіреоз (Vit D-25ОН становить 50 нмоль/л). Консультація ендокринолога.

Вивчення гіперкальційурії дає можливість ідентифікувати типи гіперкальційурії не тільки абсорбтивної гіперкристалурії II типу, але і більш складні: резорбтивна гіперкристалурія, абсорбтивна гіперкристалурія III і IV типу, а після проведення тесту з низько кальцієвою дієтою призначити науково обґрунтовану протирецидивну терапію.

Результати дослідження даного розділу знайшли відображення:

1. Черненко В.В., Мигаль Л.Я., Желтовська Н.І., Черненко Д.В., Ладнюк Р.Є., Савчук В.Й., Негрей Л.Н. Заявка № u201911964, UA, МПК (2006,01) G01N 33/493, A61P 13/12. Спосіб оцінки впливу

комплексної метафілактики на динаміку змін основних факторів ризику кальцій-оксалатного нефролітіазу Друк від 17.12.2019.

2. В.В.Черненко, В.Й.Савчук, Н.І.Желтовська, Д.В.Черненко, Ю.М.Бондаренко Нові можливості в корекції гіперурикемії у хворих на сечокам'яну хворобу та сечокислу гіперкристалурію // «Здоровье Мужчины» - №3 (70) – 2019 - с.70-73.
3. В.В.Черненко, В.Й.Савчук, Д.В.Черненко, Н.И.Желтовская Мочекислая гиперкристалурия и ее роль в формировании почечных конкрементов // Урология. - №1 (80) – 2017 – с.6-9.
4. Д.В.Черненко, В.В.Черненко, В.Й.Савчук, Н.І.Желтовська, Ю.М.Бондаренко Сечова кислота і її роль в патогенезі кальцій оксалатного нефролітіазу // «Здоровье мужчины» - №2 – 2017 – с.108-114
5. Черненко В.В., Черненко Д.В., Желтовська Н.І. Дієтотерапія в метафілактиці кальцій-оксалатного нефролітіазу // Матеріали наук.-практ. конф. «Урології, андрології, нефрології» Харків. – 26-27 травня 2016р. – с.251-256.

РОЗДІЛ 7. ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТІАЗИДНОЇ МЕТАФІЛАКТИКИ КАЛЬЦІЙ-ОКСАЛАТНОГО УРОЛІТІАЗУ

7.1. Передумови застосування та ефективність тіазидної метафілактики у хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз при гіпероксалурії

Оксалурія – найбільш поширений симптом, який присутній у більшій половини хворих на CaOx уролітіаз, частково має спадковий характер – спадкова родинна тубулопатія [80, 117].

Сьогодні встановлені основні види вродженої (первинної) гіпероксалурії. Це дефіцит пероксимальної печінкової AGAT; дефіцит цитозольно-метохондріального ферменту гліколат-гідроксипіруват-редуктази; відсутність повної DGDG; первинна кишкова реабсорбція оксалатів [80, 117, 171]. Будь яка інша гіпероксалурія класифікується як вторинна [18, 80, 171].

Вторинна гіпероксалурія виникає внаслідок порушення гомеостазу організму, що потребує медикаментозної корекції, значно поширена в усіх вікових групах хворих (проявляється під впливом середовища). За причиною розвитку гіпероксалурія діляться на 2 основні групи: підвищена абсорбція (всмоктування) в кишківнику і метаболічна [7, 29, 46, 125]. Екзогенні фактори: питна вода, склад повітря, клімат, вміст мікроелементів в групі. Від цих факторів залежить поширеність CaOx уролітіазу.

Важливу роль відіграє дисбаланс вітамінів А, D, В та Е [34, 35, 49, 89] при їх дефіциті виникають порушення обліку щавелевої кислоти, кальцію [10, 27, 32, 46, 80]. Оцінка ролі їжі потребує обґрунтованого підходу щодо вживання.

Відоме положення значення хвороб шлунково-кишкового тракту, як однієї з багатоаспектних ланок патогенезу, а також як фактору ризику

рецидивування СаОх нефролітіазу, отримало підтвердження за результатами нашого дослідження. Зокрема, в групі хворих І-Б з високим вмістом оксалатів в сечі у $34,2 \pm 2,5\%$ випадках вони мали місце, тоді як в групі І-А з підвищеним вмістом кальцію в сечі лише у $6,4 \pm 1,5\%$. Крім того, хронічні хвороби гепато-біліарної системи також у 3,4 рази частіше спостерігались в групі І-Б, ніж в І-А ($42,3 \pm 2,5\%$ проти $12,5 \pm 1,9\%$) відповідно; $p < 0,001$.

Щоб не повертатись до цього питання надалі, пошлемось на отримані конкретні дані обстеження по визначенню сольового обміну в крові та сечі, що подаються за текстом, звернемо увагу на результати кореляційного аналізу. Він проведений між показниками вмісту сечової кислоти та оксалатів в сечі хворих із хронічними хворобами шлунково-кишкового тракту та без них, а також у випадках наявності хронічних хвороб гепатобіліарної системи та їх відсутності.

Виявлено, що між рівнями сечової кислоти та оксалатами існує пряма середнього ступеня залежність, а саме: $r = 0,453$ та $r = 0,521$ відповідно. Більш сильна вона була у хворих з хронічними хворобами гепатобіліарної системи: $r = 0,681$ та $r = 0,701$ відповідно.

Всім хворим з кальцій оксалатним уролітіазом призначення низько кальцієвої дієти не завжди приносить очікувану користь, а в певних випадках стимулює збільшення кількості рецидивування уролітіазу.

Після проведеної диференціальної діагностики типів гіперкристалурії (гіперкальційурії, гіпероксалурії, гіперурикозурії) з урахуванням мінерального складу видалених конкрементів, клінічних тестів – низько кальцієва дієта, навантаження кальцієм та тіазидної проби сформована група І-В – (371 хворий) для проведення тіазидної метафілактики.

Схема комплексної тіазидної метафілактики у хворих з гіпероксалурією:

Хлортіазид 4 мг/добу, або хлорталідон 50 мг/добу } щоквартально
 Фітопрепарат: Канефрон-Н 2 пігулки x 3 р/добу }

Vit B6 (піридоксин) – 40 мг/добу – 1 місяць міжквартально

Питний режим понад 2 літри на добу - постійно

Урікостатик : Аденурик (40-80 мг/добу) при гіперурікемії

та гіперурікемії 1-2 місяці, при необхідності повтори курсу лікування

Дієтотерапія – кальцій вмісна дієта (постійно)

Протизапальна терапія ВСШ (за показами)

Курс метафілактики проводилась поквартально, з місячною перервою. На час перерви відновлюється рівень калію в крові самостійно. На цей період включається в схему лікування Vit B6 – піридоксин 40 мг/добу. Вітамін B6 – відновлює метаболізм ферментів печінки методом фосфорилування та попереджає утворення альдегіду і формування надлишку метаболітів щавлевої кислоти [80, 180, 192].

Більшість хворих (371) з гіпероксалурією потребують проведення протирецидивного лікування тіазидними діуретиками. Дія тіазидних діуретиків розділяється на гостру і хронічну. Гостра спрямована дією тіазидів на натрійурез шляхом інгібіції котранспортера NaCl в дистальних каналцях та стимулювання гострої реабсорбції іонів кальцію. Хронічний варіант – дія тіазидів проявляється в дистальних каналцях шляхом корекції ниркового витоку кальцію і збільшення його реабсорбції в дистальних каналцях нирок, що попереджує гіпероксалурію та гіперкальціурію, нормалізує рівень кальцію в крові, на цьому фоні відбувається зниження кишкової реабсорбції оксалату. Механізм дії тіазидних діуретиків пов'язані також зі зниженням кількості позаклітинної рідини, що призводить до

збільшення реабсорбції натрію в проксимальних каналцях нефрону і до підвищення реабсорбції кальцію. В групу хворих для проведення тіазидної метафілактики включені хворі таких типів гіперкальційурії (згідно диференційної діагностики гіперкальційурії), котрі не підлягають дієтичній метафілактиці (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Розподіл хворих за типами гіперкальційурії

Типи гіперкристалурії	К-ть хворих n=371		
	Абс.	%	m
Абсорбтивний тип – гіперкальційурія I тип	12	3,2	0,9
Ренальна гіперкальційурія	12	3,2	0,9
Нирковий каналцевий ацидоз	4	1,1	0,5
Абсорбтивна гіпероксалурія – I 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; $p < 0,05$

Як видно з табл. 7.1 хворі на обструктивну гіпероксалурію II типу превалювали серед загальної кількості тих, хто отримував зазначені схеми метафілактики. Результати її дії визначались за динамікою показників (до та через 3, 6, 12 місяців, 2 та 3 роки), обраних за критерії. Вони подані в табл. 7.2.

Таблиця 7.2

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 лікува ння	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 ± 0.180 Δ*	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 ± 5.24* 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 статично відрізняються від норми; $p < 0,05$.

При проведенні тіазидної комплексної метафілакики вивчена динаміка змін концентрації оксалату крові та сечі у порівнянні з початковими і нормою. Рівні оксалатів крові та сечі реєструвались в процесі метафілактичної терапії протягом 3-х років, та в порівняльному аспекті з групою порівняння. Вміст оксалату в сечі до лікування складав 493.52 ± 37.8 ммоль/л і вже через 3 місяці був достовірно меншим до цієї величин, надалі поступово знижувався і на 1 рік становив 346.42 ± 22.20 , 2 рік - 338 ± 26.39 , 3 рік - 324.20 ± 26.37 ммоль/л (показники статистично відрізнялись від норми), тобто зафіксовано зниження рівня оксалатів на 43.6%, що наближається до нормальних показників. Рівень оксалату крові в процесі перебігу СаОх уролітіазу не високий і становив у продовж лікування 22.49 ± 1.58 ммоль/л ($P > 0.05$), тобто результат максимально наближений до показників здорових людей. На рис. 7.1 продемонстрована динаміка вмісту оксалату в сечі.

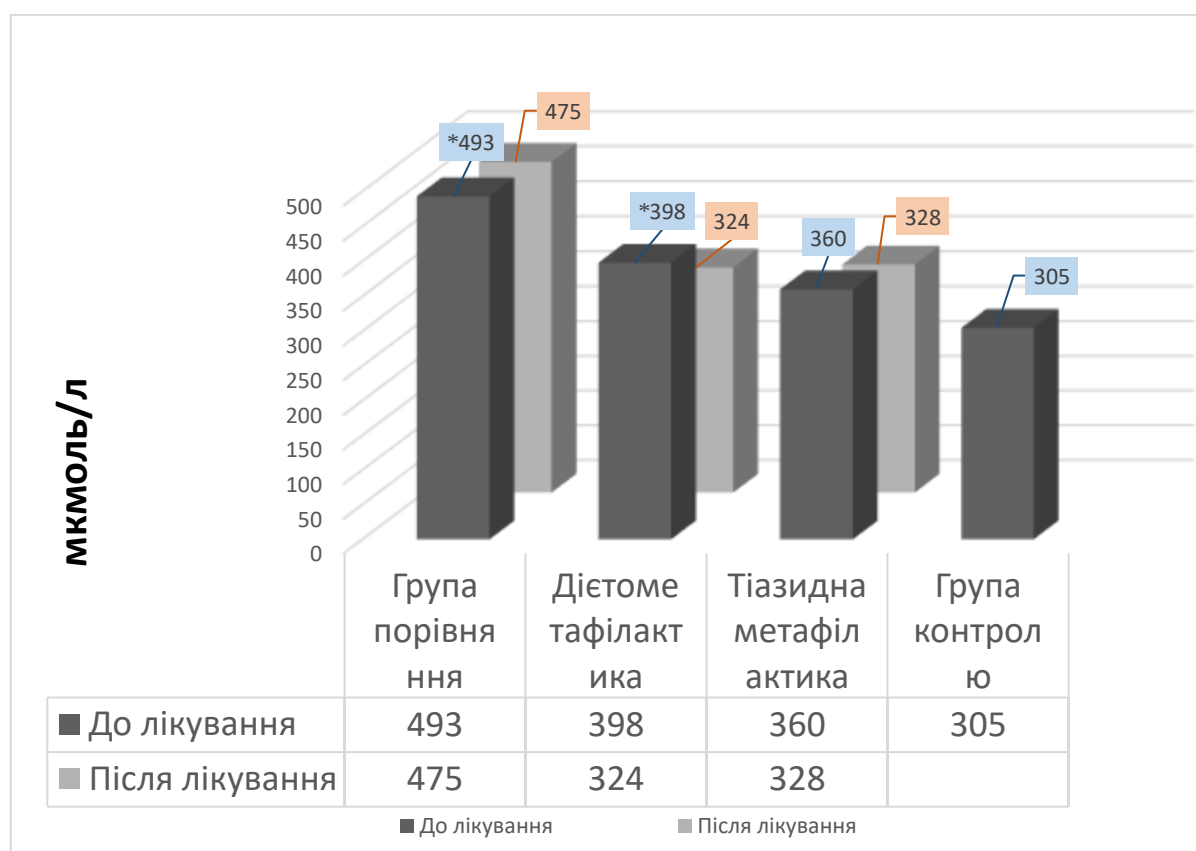


Рис. 7.1 Вміст оксалату в сечі до і після лікування

Примітка *: різниця достовірна відносно показників до лікування, $P < 0.01$.

Проведена нова запропонована метафілактика з використанням персоніфікованого призначення дієтометафілактики та тіазидних діуретиків призводить до збільшення цитратів в крові та сечі, що забезпечує посилення інгібіторної активності сечі до кристалізації солей (рис. 7.2 та 7.3; табл. 7.2). як доведено в ілюстративному матеріалі, рівень його в крові достовірно відрізнявся від початкових величин через рік і одночасно вже не відрізнявся від унормованих величин. В сечі вже через 6 місяців був достовірно більшим, ніж до лікування, а на 2 рік наблизився до норми ($p > 0,05$).

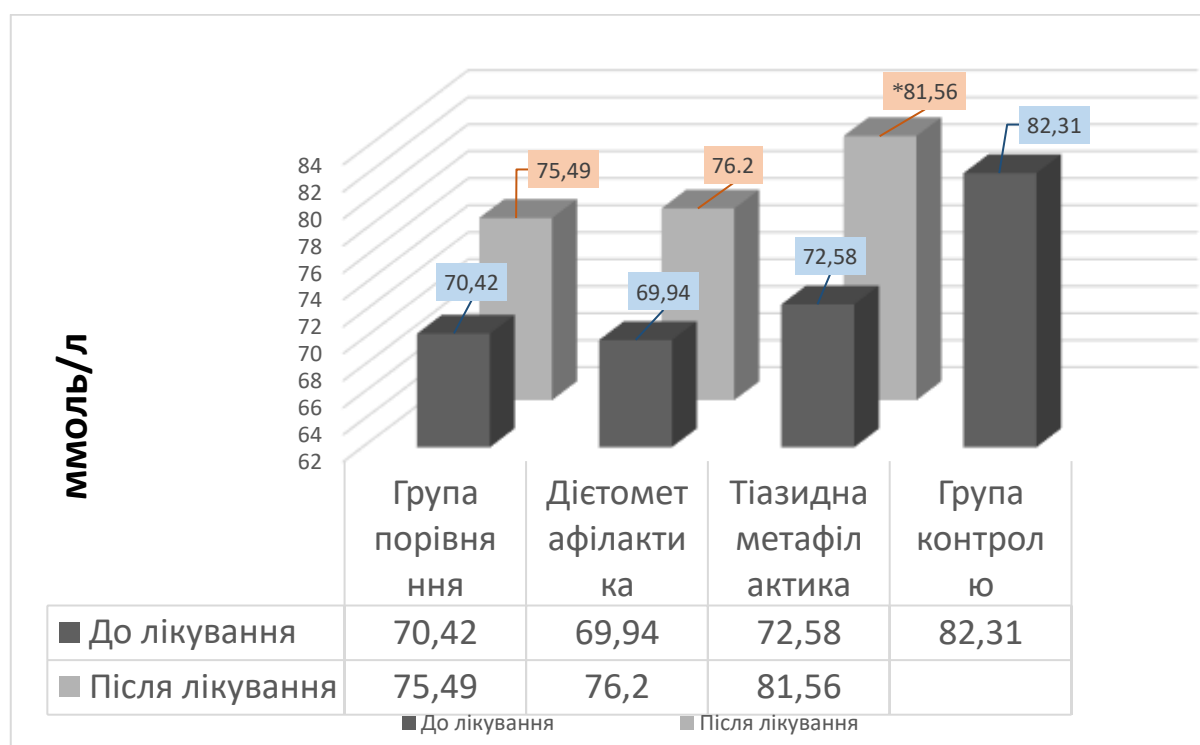


Рис. 7.2 Динаміка середніх показників цитрату в крові хворих на СаОх уролітіаз до і після лікування

Примітка *: різниця достовірна відносно показників до лікування, $P < 0.01$.

Наведемо конкретні дані змін: гіпоцитратурія, як один з суттєвих факторів ризику рецидивного каменеутворення. Рівень цитрату крові до лікування 72.58 ± 8.04 ммоль/літр, в процесі метафілактики 72.53 ± 3.04 , 75.49 ± 4.02 , 76.25 ± 2.06 , 81.58 ± 5.24 , 80.96 ± 4.68 , 82.317 ± 2.08 ммоль/л (при нормі 82.31 ± 2.08 ммоль/л). Вміст цитрату у сечі до та після лікування

становить: 408.73 ± 10.05 , 419.78 ± 9.08 , 467.27 ± 12.04 , 466.20 ± 10.05 , 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-оксалата.

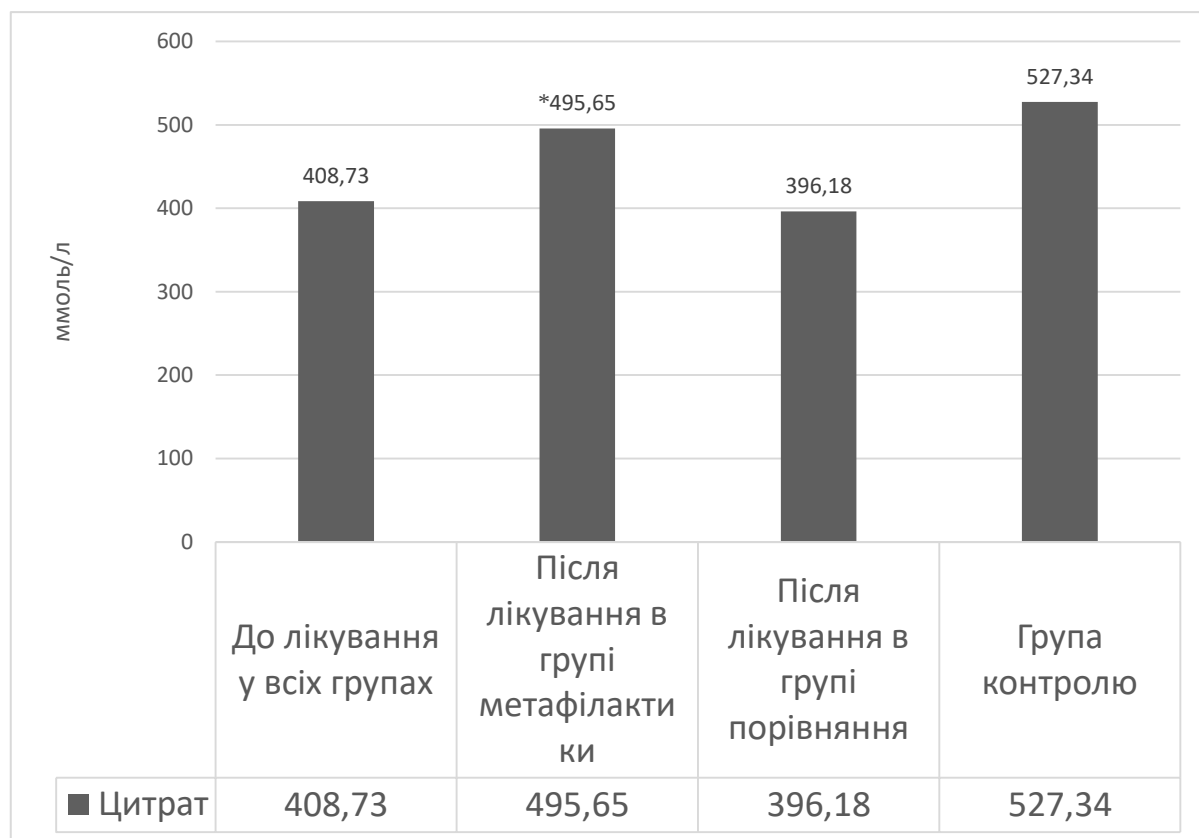


Рис. 7.3. Вміст середніх показників гліколату в сечі хворих на CaOx уролітіаз до і після лікування

Примітка *: показники статистично не достовірні, в групі метафілактичної терапії наближаються до норми.

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.

Вміст гліколату, як попередника оксалату є важливим в процесі метафілактичного лікування. 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, хоча й по суті статистично величини не різнилися протягом всього періоду лікування.

Показник гліколату в крові до лікування був знижений і становив 55.6 ± 5.2 мкмоль/л порівняно з показниками після лікування – 58.6 ± 5.3 мкмоль/л, проте при наявності позитивної тенденції також статистично не відрізнявся від величини показників в контрольній групі. Отримані дані представлені на рис. 7.4 та 7.5.

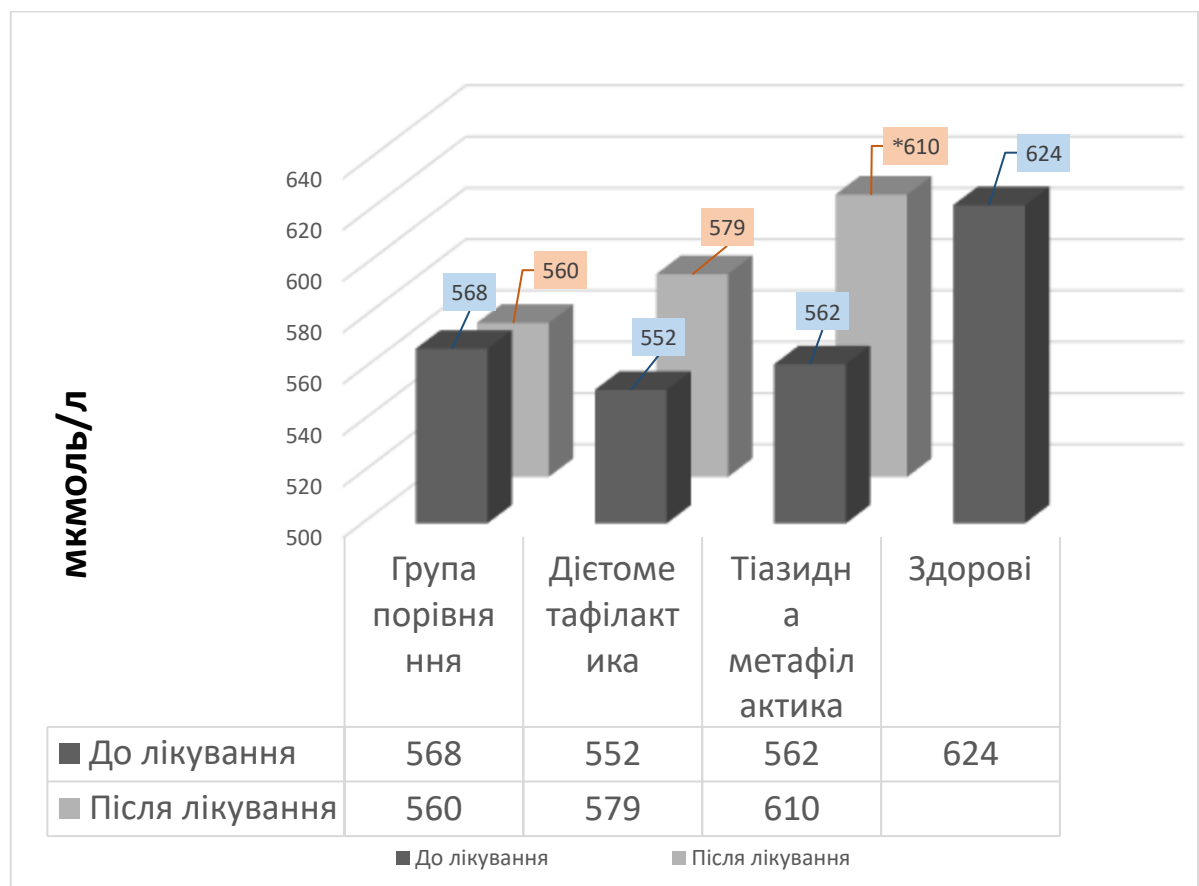


Рис. 7.4 Середній рівень гліколату в сечі хворих на СаОх уролітіаз до і після лікування

Примітка *: рівень гліколату в сечі зменшений, однак в групі тіазидної метафілактики наближається до норми ($P > 0.05$).

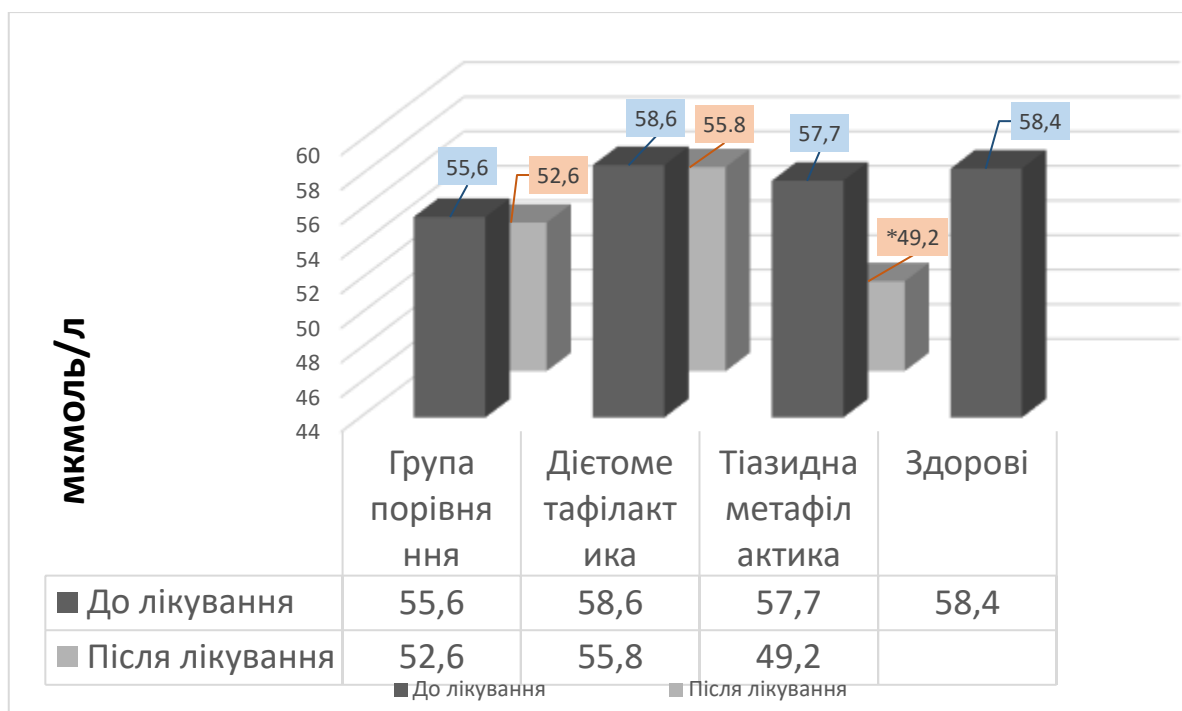


Рис. 7.5 Динаміка показників гліколату в крові хворих на СаОх уролітіаз до і після лікування

Примітка *: динаміка показників гліколату в крові не достовірна ($P < 0.05$).

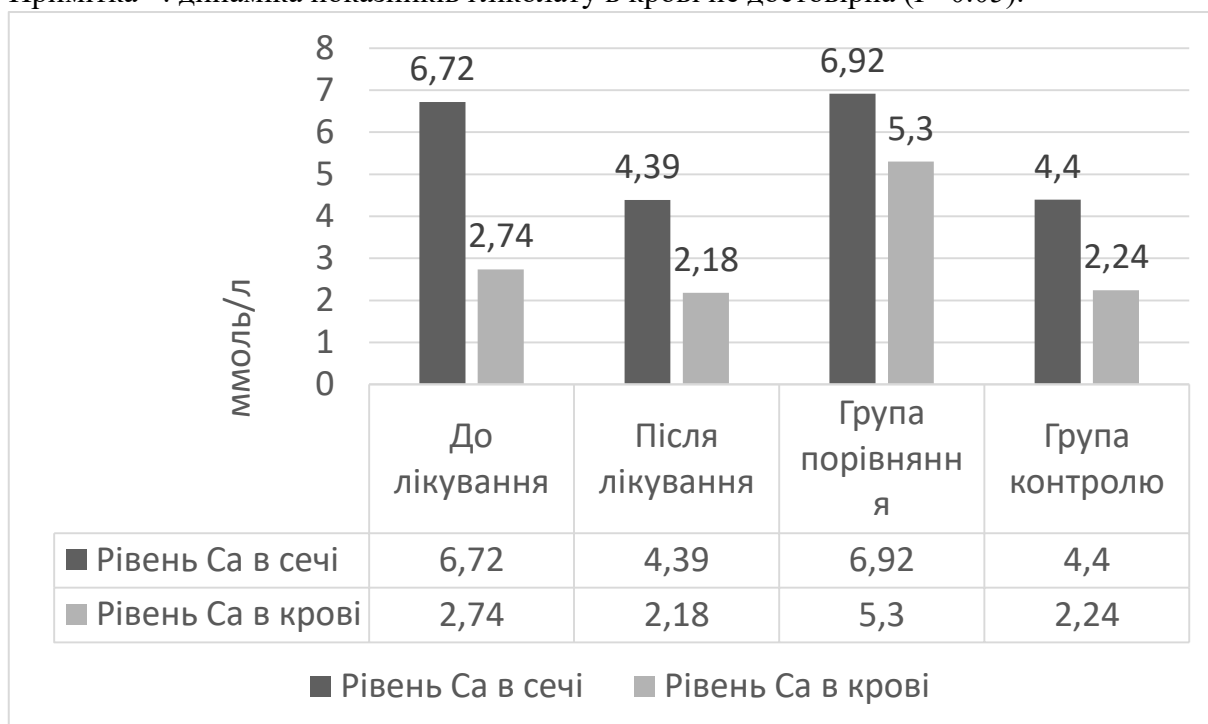


Рис. 7.6 Динаміка рівня Са ++ в сечі та крові у хворих на СаОх уролітіаз до та після лікування (після 3-х років метафілактики)

Вирогідність розбіжності у порівнянні з нормою $P < 0.01$.

Результати вивчення вмісту кальцію у крові до метафілактики свідчать, що величини до лікування складали 2.740 ± 0.142 ммоль/л і були достовірно більшими за норму, через 6 місяців вони статистично не відрізнялись від унормованих (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 Ca^{++} в сечі: відмічається вже на 3 місяці зниження і нормалізація гіперкальційурії з 6.720 ± 0.426 до $6,09 \pm 0,312$, через 6 місяців – 4.906 ± 0.11 , через 1 рік – 4.480 ± 0.120 , 2 роки – 4.450 ± 0.18 , 3 роки – 4.39 ± 0.180 мкмоль/л. показники достовірно менші за виходні, а після 6 місяців не відрізняються вірогідно від унормованої величини (рис.7.6).

У всіх випадках CaOx уролітіазу спостерігаються рівні вмісту оксалату вище за показники норми, у певному відсотку (57%) хворих превалює оксалат, що мотивує необхідність корекції оксалату та кальцію є необхідним для контролю перебігу гіперкальційурії та гіпероксалурії.

Значну роль в рецидивному каменеутворенні займає сечова кислота, котра виступає як промотор гіперсидементації наявних солей в сечі. Гіперурикемію та гіперурикурію виявлено в 38% (141 хворий) випадків. Підсумовуючи, варто підкреслити, що за результатами проведених досліджень отримано підтвердження ефективності обґрунтовано запропонованої тіазидної метафілактики у хворих з кальцій-оксалатним уролітіазом.

7.2. Ускладнення тіазидної метафілактики

При проведенні комплексної тіазидної метафілактики у 46 (12.4%) хворих групи 1-В, відмічалось зниження АТ на 20-30 мм рт.ст. Особливо у випадках вихідного нормального рівня кров'яного тиску. За таких умов хворим було рекомендовано приймати тіазидні препарати на вечір, перед

сном. В одночас, на тлі підвищених показників артеріального тиску відмічалась його стабілізація. За умов прийому тіазидів перед сном хворі почували себе, загалом, краще оскільки нічний прийом тіазидів нівелював небажаний гіпотензивний ефект.

При порушенні пуринового обміну у хворих відбувається гіперурикемія і гіперурикозурія, які можуть бути субстратом і промотором гіперкристалізації насичених розчинів сечі з наступним формуванням кристалів оксалатів та кальцію з сечовою кислотою [16, 17, 62, 97].

При вивченні лабораторних даних, а саме біохімічного аналізу - «транспорт солей», встановлений стабільно підвищений рівень сечової кислоти в сечі та крові до проведення тіазидної метафілактики у 52 хворих (14 %). Обов'язковим, в даному випадку, було призначення в плановому порядку даній групі хворих корекції гіперурикурії та гіперурикемії препаратом з групи урікостатиків - Аденурик в дозі 40-80 мг/добу. Препарат призначався протягом 1.5-2 місяців, з подальшим контролем рівня сечової кислоти крові і сечі через 3, 6 місяців.

Метафілактика в групі 1-В тіазидними діуретиками через 6-12 місяців виявлено зростання кількості хворих з гіперурикемією та гіперурикурією. Характерні зміни порушення обміну сечової кислоти спорадично спостерігались протягом 3-х років метафілактики, що в сумі складає 141 хворий (38%) за весь період спостереження. Ми розцінюємо цей стан, як ускладнення проведення метафілактичних заходів тіазидними діуретиками.

Самопочуття цих хворих, перебіг лікування нічим не відрізнялись від хворих всієї групи. Конкретні показники рівня сечової кислоти в динаміці подано в табл. 7.3.

Таблиця 7.3

Динаміка гіпеурикозурії та гіперурикемії у хворих групи І-В (тіазидна метафілактика) з порушенням метаболізму сечової кислоти

Показники	До лікування	Строки спостереження					Норма
		3 місяці	6 місяців	1 рік	2 роки	3 роки	
Рівень сечової кислоти в сечі, ммоль/л	5.60 ± 0.9	5.0 ± 0.7	4.3Δ ± 0.5	3.9*Δ ± 0.2	3.5*Δ ± 0.4	3.48*Δ ± 0.2	3.5 ± 0.8
Рівень сечової кислоти крові, ммоль/л	0.554 ± 0.078	0.400* ± 0.06	0.400* ± 0.07	0.380* ± 0.04	0.300* ± 0.05	0.280* ± 0.64	320 ± 0.61

Примітка: */ величини достовірно відрізняються відносно значень до лікування; $p < 0,05$

Δ/ величини не відрізняються від значень унормованих показників; $p > 0,05$

Рівень сечової кислоти крові до проведеного лікування у хворих становив 0.554 ± 0.078 ммоль/л, сечі 5.60 ± 0.9 ммоль/л. Цій категорії ($n=141$ (38%)) в метафілактичну терапію включали урікозурик – Фебуксостат (Аденурік) 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 стабілізувались: крові 0.4 ± 0.06 , 0.4 ± 0.07 , 0.38 ± 0.04 , 0.30 ± 0.05 , 0.28 ± 0.64 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.

Використання препарату Аденурік в корекції рівня сечової кислоти в сечі і крові, призводить до стійкої її корекції на протязі всього періоду

спостереження (без порушень рекомендованої дієти з низьким вмістом тваринного білку). У 11 (3,0%) хворих після 6 місячного безперервного курсу метафілактики було відмічено зниження частоти пульсу (брадикардія до 40-50 ударів за 1 хвилину). При контролі встановлено гіпокаліємію 3.1-3.4 ммоль/л. Зазначене обумовило призначення препаратів калію (панангин) з місячною перервою тіазидної терапії. Після сплину місячного терміну у всіх хворих спостерігали повне відновлення рівня калію в крові. Наведені вище дані обґрунтовують поквартальне проведення тіазидної метафілактики.

В процесі проведення комплексної метафілактики тіазидними діуретиками показники азотовидільної функції нирок залишались в нормі (креатинін 68.0 ± 10 ммоль/л, сечовина крові 5.2 ± 2.3 ммоль/л). Показники загальних аналізів крові, глюкоза крові, загальний білок крові, печінкові проби весь період лікування відповідали показникам клінічної норми.

Явища хронічного калькульозного пієлонефриту відмічались у $57 \pm 2,5\%$ хворих при тіазидній метафілактиці (211 осіб) протягом 3 місяців лікування. У таких випадках призначалась адекватна антибактеріальна терапія під контролем аналізів сечі та її посівів на стерильність. Ультразвукове дослідження ВСШ виконувалось двічі на рік, рентгенологічне обстеження – за показами. У 5 % хворих (18 пацієнтів) встановлено рецидивування каменів нирок. Звертає на себе увагу той факт, що перший рік метафілактики проявив себе, як найбільш вразливий в плані рецидивного утворення каменів і складав 11 випадків, другий та третій роки по 4 і 3 випадки. В процесі лікування у 13 (2,9%) хворих виконана ПНЛТ, в 4 (1%) випадках дистанційна літотрипсія. Хімічний склад каменів - переважно змішані камені зі збільшеною часткою фосфатів. Таким чином, в процесі проведення комплексної тіазидної метафілактики у 163 хворих (44%) були виявлені ускладнення. Вони проявились у вигляді порушень

обміну сечової кислоти, з проявом у вигляді гіперурикурії, у 141 хворого (38%) та зниженням артеріального тиску у 46 хворих (12,4%). Проте були усунуті за допомогою власної корекції схем.

Висновки:

Кальцій-оксалатний уролітіаз має поліетіологічну структуру. Однією з основних складових перебігу уролітіазу є оксалурія, яка може бути первинною (спадкова) і вторинною, як результат порушення гомеостазу в організмі. Вторинна ділиться на 2 види – абсорбтивна та метаболічна. Вторинний тип гіпероксалурії потребує медикаментозної корекції.

При застосуванні комплексної тіазидної метафілактики у 38% виникає гіперурикозурія та гіперурикемія різного ступеня виразності, що потребує її корекції. Застосування урикостатика Аденурік (40-80 мг) протягом 1.5-2 місяці стійко компенсує ці порушення.

У незначному відсотку хворих (11 пацієнтів, 3%) встановлено зниження рівня калію в крові. Перерва курсу тривалістю на 1 місяць дає можливість повністю самостійно відновити рівень калію в крові не порушуючи цикл метафілактики. У хворих з пониженим артеріальним тиском приймати тіазидні діуретики на ніч.

Хворим з гіпероксалурією необхідною дієтою є харчування без обмеження кальцію. Кальцій в кишківнику зв'язує оксалат і зменшує його абсорбцію.

Застосування тіазидної метафілактики кальцій-оксалатного уролітіазу знижує кількість рецидивування на протязі 3-х років спостереження до 5% (18 хворих) при загально відомому показникові 30-55%.

Результати дослідження даного розділу знайшли відображення:

Черненко В.В., Черненко Д.В., Желтовська Н.І., Савчук В.Й. Комплексне застосування тiazидних діуретиків в метафілактиці кальцій-оксалатного нефролітіазу // Здоровье мужчины. – 2016г. - №1 – с.72-74.

РОЗДІЛ 8. ФУНКЦІОНАЛЬНО-ВІДНОВНИЙ СТАН НИРОК У ХВОРИХ ІЗ КАЛЬЦІЙ-ОКСАЛАТНИМ УРОЛІТІАЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕННІ МЕТАФІЛАКТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ.

8.1. Результати радіоізотопної ренографії у хворих з кальцій-оксалатним нефролітіазом при проведенні метафілактики.

З метою вивчення функціонального стану нирок у хворих кальцій-оксалатним уролітіазом проведено радіоізотопне обстеження з гіпураном J-131 у 170 осіб:

50 (17.9%) хворих із групи I-A - дієтичної метафілактики,

50 (13.5%) хворих із групи I-B - тiazидної метафілактики,

50 (20%) хворих із групи II – порівняння,

20 (40%) здорових осіб – контрольна група.

В процесі дослідження важливим було встановлення впливу метафілактичної терапії на функціонально – відновний стан нирок.

Хворим груп I-A, I-B, II – порівняння (n=150) проведені РРГ до видалення каменя нирки, протягом першого місяця до початку метафілактики та на 3 і 6 місяці її застосування. До хірургічного видалення каменів нирки у всіх пацієнтів групи I-A; I-B; II групи – визначались порушення екскреторної фази з боку ураженої нирки.

Сумарну функцію нирок оцінювали за величиною показника Вінтера та за значенням ефективного ниркового плазмотоку (ЕНПс в мл/хв, що відповідає загальному кліренсу J -131 - гіпурана). Функцію кожної нирки окремо характеризували амплітудно тимчасові показники ренограм: час максимального накопичення радіофармпрепарату (РФП) нирками – T_{max} і період напіввиведення РФП з нирки – $T_{1/2}$ в хвилинах.

Виявилось, 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 $58.0 \pm 4.05\%$.

Наведені дані вказують на наявність значних порушень функціонального стану ураженої нирки.

Незважаючи на однобічний нефролітіаз, контрлатеральна нирка, за даними РРГ, не залишалась інтактною. Зміни контрлатеральної нирки виявились достовірними з уповільненням ЕНПк до значень 191.54 ± 21.00 мл/хв. Дані порушення функції контрлатеральної нирки можна пояснити наявністю гіперкристалурії (процес виділення солей та кристалів у значній кількості не може бути однобічним), як результат – частковий блок ниркових каналців. Довготривалість такого стану призводить до значного ураження паренхіми нирки.

При аналізі ренограм, зареєстрованих у обстежених хворих до лікування на себе звертає увагу порушення екскреторної функції ураженої нирки у всіх випадках обстеження. Графічно процес проявляється наявністю нерівномірності, або сходоподібним характером видільного сегменту ренограми, а також статистично достовірним уповільненням часу максимального накопичення та періоду напіввиведення I^{131} -гіпурана в ураженій нирці ($P < 0.01$).

Крім цього встановлено помірне та виражене зниження секреторного сегменту та амплітуди ренограм. Порушення уродінаміки (явища ектазії порожнинної системи при наявності конкремента за даними УЗД та рентген обстеження) співпадало з достовірним зниженням ЕНПс, що до метафілактики складав переважно 366.57 ± 31.58 мл/хв. Подальші показники

відновлення функції ураженої нирки нами відслідковані на 3 і 6 місяць на тлі проведеної метафілактики. Так, ЕНПс через 3 місяці в середньому складав 418.13 ± 25.43 мл/хв. Показник Вінтера та сумарний ЕНПс до початку лікування вказував на напругу очисної функції нирок без явних ознак ХНН. Динаміка показників функціонального стану нирки подана в табл. 8.1.

Таблиця 8.1

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

Показники функції нирки	До видалення каменя нирки n=150	Після видалення каменя, через місяць I-A; I-B; II гр. n=150	I-A (дієтметафі-лактика) n=50		I-B (тіазиди) n=50		II група (порівняння) n=50		Група контролю n=20
			Строки спостереження						
			3 місяці	6 місяців	3 місяці	6 місяців	3 місяці	6 місяців	
Т 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
Т 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; $p < 0,05$;

За результатами аналізу даних табл. 8.1 можна зробити декілька висновків. Так, показник $T_{\max}$ достовірно знизився в групі I-A та I-B при проведенні метафілактичного лікування вже через 3 місяці від його початку (8.57 ± 0.79 хв до 6.57 ± 0.65 хв відповідно), та прийшов до норми 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 та змінювались наступним чином: 8.57 ± 0.79 хв початкові (після операції, але до початку лікування), 8.45 ± 0.65 хв на 3 місяці та 7.47 ± 0.63 хв на 6 місяці, тоді як водночас відносно норми в групі II (порівняння) відмічається зворотній процес - збільшення протягом 3-х місяців на 71% щодо верхньої межі унормованих значень (8.45 ± 0.65 хв), протягом 6 місяців спостереження відмічається збільшення на 50% відносно унормованих значень, та сягає значень показників на рівні 7.45 ± 0.65 хв.

Показник $T_{1/2}$ 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 достовірно меншим до попередньої величини, стали практично досягати норми (8.9 ± 1.64 хв; 9.04 ± 0.28 хв). В групі II (порівняння) показники залишалися високими весь термін - від 16.92 ± 1.80 хв до 18.64 ± 2.92 хв (при нормі 8-10 хвилин), що свідчить про значне погіршення процесів клубочкової фільтрації.

Схожа тенденція спостерігалася при аналізі показників ефективного ниркового плазмотоку (ЕНПс), 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.

З низьким рівнем ЕНПс мл/хв залишались показники в групі ІІ, які складали 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, що вказує на низький нирковий плазмоток в групі порівняння протягом всього періоду спостереження.

Показники очищення крові Вінтера відносно початкових в групах І-А та І-Б відновлюються до 3-х місяців метафілактики, та приходять до клінічної норми протягом 6 місяців лікування і 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 метафілактики (при нормі 50-55%).

В групі ІІ (порівняння) показник Вінтера залишався підвищеним протягом спостереження терміном 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 ІІ (порівняння). Представлені вище дані об'єктивно підтверджують позитивний вплив запропонованих удосконалених схем метафілактики на функціонально-відновний стан нирок.

Висновки:

Однобічний нефролітіаз викликає порушення функції ураженої нирки. Це відображається у вигляді нерівномірності або схожодібності графічного зображення видільного сегменту ренограми, уповільненням $T_{\max}$ та $T_{1/2}$ J-131-гіпурана в ураженій нирці (зниження $T_{\max}$ 8.57 ± 0.79 хв, $T_{1/2}$ – 18.51 ± 2.10 хв) у всіх піддослідних групах, але не залишається інтактною і контрлатеральна (здорова) нирка. Відмічено уповільнення ЕНПк до значень 191.54 ± 21.00 мл/хв. Порушення уродинаміки співпадає зі зниженням ЕНПс до 304.45 ± 54.74 мл/хв (норма 460-470 мл/хв).

Порушення функції контрлатеральної нирки пов'язане з перебігом сечокам'яної хвороби на фоні гіперкальційурії та гіпероксалурії, з розвитком часткового блоку каналців контрлатеральної нирки, тому що

гіперкристалурія – двобічний процес. Проведення метафілактичної терапії протягом 3-х місяців нормалізує обмін Са, гліколату, оксалату, сечової кислоти, чим знижує рівень кристалурії, деблокує канальці нирки та відновлює функцію контрлатеральної нирки і покращує умови відновлення функції ураженої нирки.

Проведення метафілактичної терапії протягом 6 місяців в групах I-A та I-B відновлює функціональний стан ураженої нирки. Тмах в I-A групі становить 5.04 ± 0.22 хв, в I-B групі – 4.45 ± 0.85 хв. T1/2 в I-A становить 8.9 ± 1.64 хв, в I-B становить 9.04 ± 0.28 хв. Що в свою чергу позитивно впливає на перебіг метафілактики і результатах протирецидивного лікування.

Незадовільні показники функції нирок в групі II (порівняння) вказують на неефективність проведеної протирецидивної терапії і необхідність впровадження нових підходів в метафілактиці.

8.2 Стан реноспецифічних ферментів при проведенні метафілактичних заходів

В якості чутливого і специфічного методу визначення функціонально-відновного стану нирок нами використано визначення ферментативної активності реноспецифічних ферментів: N-ацетил- β -Д-глюкозамінідази (НАГ; КФ 3.2.1.30) та β -галактозидази (β -ГАЛ; КФ 3.2.1.23), для дослідження порушень канальцевого відділу нефронів у хворих на СаОх уролітіаз при різних ступенях активності хронічного запального процесу та діагностики функціонального стану паренхіми нирки – її тубулярного апарату.

Виникнення та прогресування запального процесу в нирці супроводжується розладом уродинаміки та розвитком гіпоксичних змін. За таких умов реакція канальцевого апарату є ранньою і тому найбільш

інформативною. Отже, порушення ниркового метаболізму, що супроводжується каменеутворенням, запаленням і, пов'язаною з цим, гіпоксією, можливо діагностувати при вивченні в сечі активності реноспецифічних ферментів НАГ та β -ГАЛ (лізосомні гідролази), що розташовані в епітелії звивистих проксимальних каналців. Така локалізація НАГ та β -ГАЛ пов'язана з їх функціональною та метаболічною обумовленістю – гідролізом кінцевих залишків глікобіополімерів з наступною їх реабсорбцією. НАГ і β -ГАЛ є органелоспецифічними ферментами для лізосом та близькими поміж собою у функціональному відношенні, але різними за ступенем зв'язку з мембраною цієї клітинної органели; НАГ – частково пов'язана з мембраною лізосом, а β -ГАЛ розчинена у матриксі цієї ж органели. Ці ферменти мають велику молекулярну масу, що набагато перевищує нирковий поріг, тому за умов збереження цілісності базальної мембрани клубочків з сироватки крові у сечу вони не потрапляють.

Зміни рівнів активності цих ферментів у сечі мають специфічні властивості саме для нирок, а встановлення певних закономірностей у залежності від активності запального процесу, порушення пасажу сечі, виразності та тривалості на фоні наявності конкременту, може нести в собі об'єктивну клінічну картину та теоретичну інформацію, що характеризує зміни функціонального стану нефроцитів каналцевого відділу нирки при наявності кальцій-оксалатного нефролітіазу. Результати визначення ниркової ензимурії носять прогностичне значення функціонально-відновного стану ураженої нирки і контрольне значення – стан перебігу лікування.

Активність реноспецифічних ферментів визначалась в сечі досліджуваних хворих перед початком лікування та через 3-6 місяців проведеної метафілактики.

В дослідження увійшло 170 чоловік по 50 із 3-х груп (І-А, І-Б, ІІ) та 20 здорових осіб (група контролю).

В табл. 8.2 представлені результати такого вивчення. Як видно, найбільш виражені і постійні зміни активності НАГ і β -ГАЛ зареєстровані в ІІ групі (порівняння) де хворі не отримували метафілактичної терапії.

Таблиця 8.2

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	
І-А, n=50	37.91 ± 4.28	19.26 ± 0.44*	13.34 ± 1.68**	20.72 ± 2.34	10.32 ± 1.88	8.66 ± 1.90	0.58 ± 0.029
І-Б, n=50	32.38 ± 1.29	18.24 ± 1.45*	13.36 ± 0.64**	18.48 ± 1.26	9.44 ± 1.86	8.46 ± 1.88	0.62 ± 0.028
ІІ – Група порівняння, n=50	47.91 ± 4.28	46.22 ± 2.14	47.62 ± 6.24	20.84 ± 2.26	18.2 ± 2.34	18.6 ± 1.46	0.42 ± 0.059
ІІІ – Здорові, n=20	13.36 ± 1.68	-	-	8.66 ± 1.90	-	-	0.64 ± 0.038

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

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

Аналіз отриманих даних свідчить, що в залежності від виразності клінічного перебігу хронічного пієлонефриту і функціонального стану нирки, активність досліджуваних лізосомних ферментів змінюється. Найбільш виражені і постійні зміни активності НАГ і β -ГАЛ зареєстровані в II групі (порівняння) де хворі не отримували метафілактичної терапії.

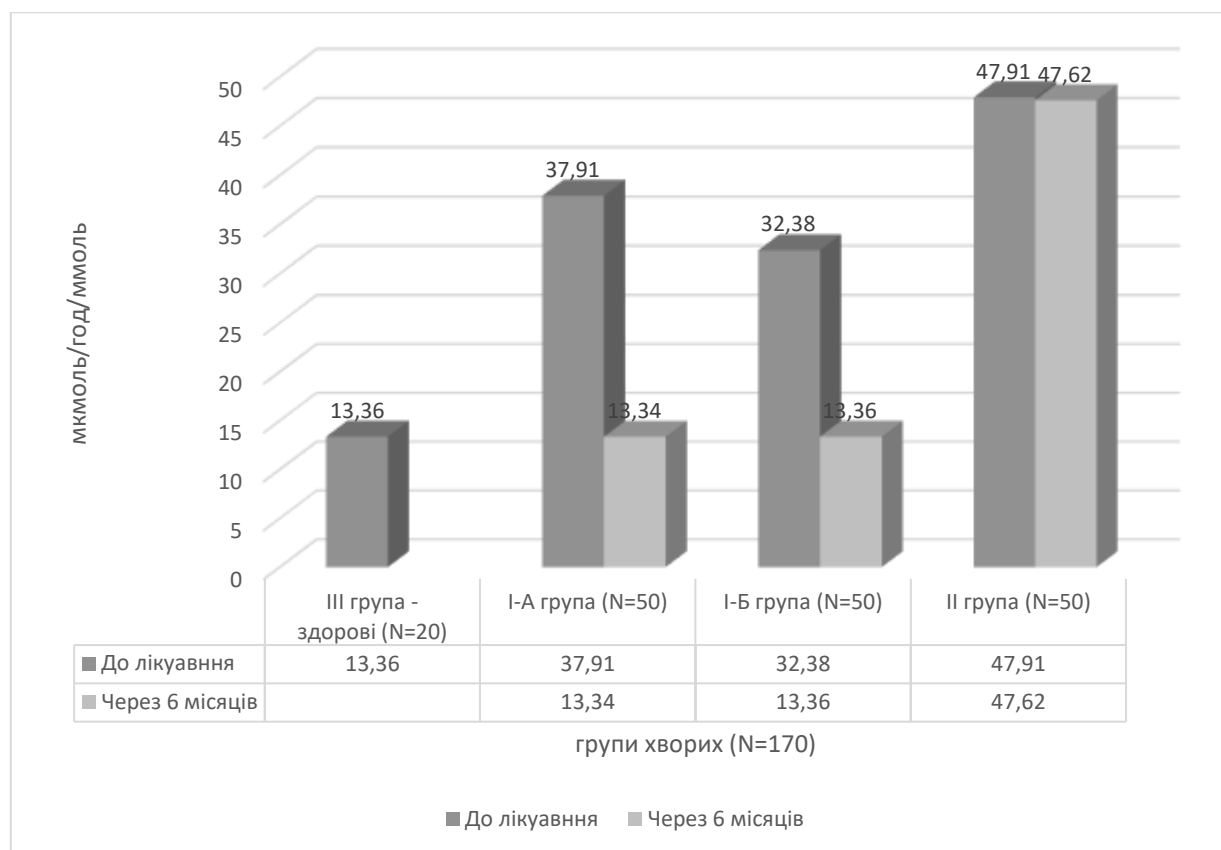


Рис. 8.1 Динаміка реноспецифічного ферменту НАГ при проведенні метафілактики Са-Ох уролітіазу

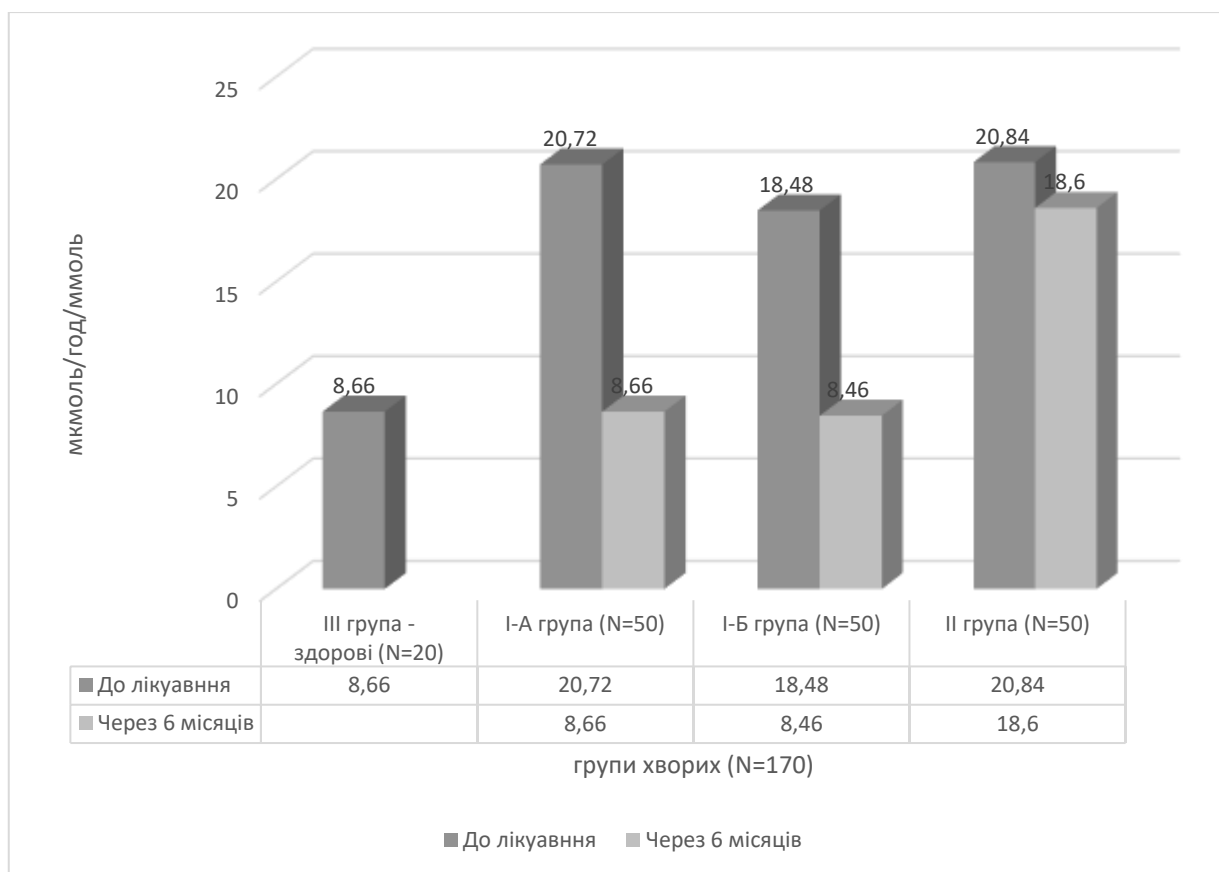


Рис. 8.2 Динаміка реноспецифічного ферменту β -ГАЛ при проведенні метафілактики Са-Ох уролітіазу

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-Б, де цей показник складав 18.48 ± 1.26 ; 9.44 ± 1.88 та 8.46 ± 1.88 мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі.

Спостереження проведені до початку метафілактики в групі I-A та I-Б на 3 і 6 місяці метафілактики. Аналогічний аналіз проведено і в групі порівняння. Встановлено нормалізацію показників рівня реноспецифічних ферментів в групі I-A та I-Б до 6 місяця протирецидивного лікування, в групі порівняння ці показники залишались стабільно високими, що є прогностично несприятливим для перебігу СКХ.

Показник відношення активності НАГ в сечі II групи (порівняння) становив 47.91 ± 4.28 ; 46.28 ± 2.14 ; 47.62 ± 6.24 мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі, що в 3.6 рази вище ніж в групі здорових осіб, в 2.6 рази перевищує середні показники активності цього ферменту 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/моль креатиніну сечі.

Показник відношення активності β -ГАЛ/НАГ, що уточнює зміну ферментурії і співвідношення активності цих ферментів лізосом проксимального відділу нефрону протягом несприятливого перебігу хронічного пієлонефриту і ішемізації нирки зменшується співвідношення β -Гал/НАГ до значень 0.41 ± 0.049 у хворих II групи в порівнянні з показниками 0.64 ± 0.038 з показниками групи здорових осіб та з показниками 0.51 ± 0.054 та 0.55 ± 0.029 у пацієнтів груп I-A та I-B відповідно.

Це зниження співвідношення активності β -Гал/НАГ від 0.64 ± 0.038 в групі здорових осіб до 0.55 ± 0.028 ; 0.51 ± 0.051 та 0.41 ± 0.049 відповідно в основних групах характеризує той факт, що в групі порівняння II – перебіг СКХ супроводжується більш вираженим збільшенням активності саме НАГ, що частково пов'язано з мембранами лізосом, як β -ГАЛ.

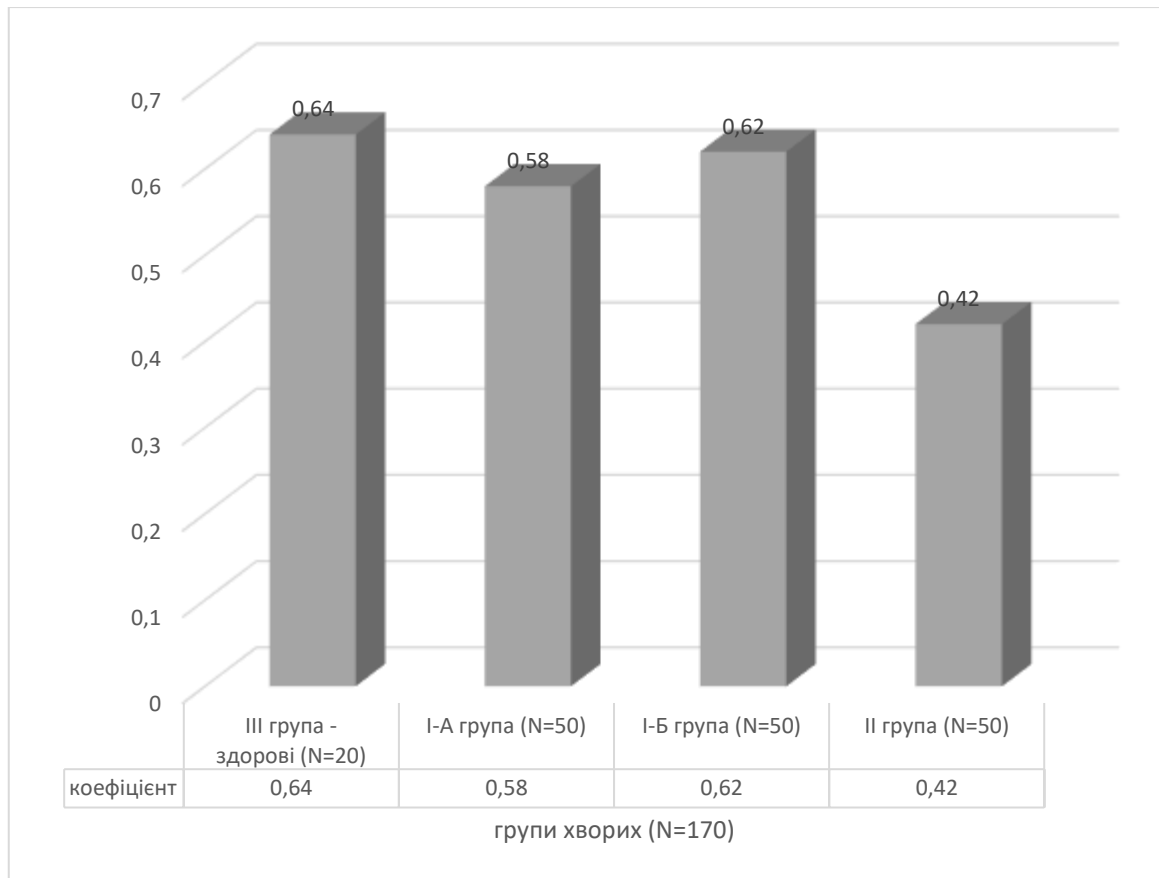


Рис. 8.3 Коефіцієнт співвідношення у групах досліджуваних хворих

Вище наведене свідчить про глибину патологічних процесів в нефротелії нирки при неадекватному протирецидивному лікуванні у пацієнтів II групи на фоні хронічного запального процесу в незалежності від його активності.

Причиною цього, найвірогідніше, має бути пошкодження лізосом проксимального відділу каналцевого апарату ураженої нирки, котрий виконує основні процеси реабсорбції Ca , що впливає на рівень кальційурії і є фактором ризику рецидивування СКХ. Проксимальні каналці є основним місцем локалізації реноспецифічних ферментів, внаслідок запальних процесів, ішемічного стану виникають порушення базальної мембрани клубочків, а не підвищення проникності мембран, так як молекулярна маса досліджуваних ферментів перевищує нирковий поріг [5, 16, 72, 73, 81, 98, 181, 207].

Глибокі зміни епітелію проксимальних каналців нирки сприяють порушенню функціональних властивостей клубочків і нирки в цілому. Таким чином, за рівнем реноспецифічних ферментів, їх відновленням можливо констатувати порушення та відновлення функціонального стану нирки. Одержані дані перекликаються з результатами радіоізотопної ренографії і свідчать про вплив запропонованих методів метафілактики на функцію паренхіми ушкодженої нирки. Суттєві зміни функціональної активності спостерігалися у хворих I-A та I-B групах, та несприятливі показники в II групі (порівняння).

Вище наведені дані свідчать про можливість застосування даної діагностики в якості індикатора ефективності протирецидивного лікування. Також метод може бути застосованим для визначення активності ферментурії, особливо в разі неможливості використання інших апаратно-лабораторних чи інструментальних методів дослідження функції нирок за різними показниками.

Вивчення різного ступеня погіршення функції нирки перші місяці після видалення конкрементів нирки дає можливість оцінити перебіг сечокам'яної хвороби, провести корекцію лікування за рахунок персоніфікованого підбору виду метафілактичної терапії, чим прискорити відновлення функції нирки, зниження концентрації каменеутворюючих солей і росту інгібіторів кристалізації, що дає можливість контролювати перебіг лікування і знизити кількість рецидивів CaOx уролітіазу.

Результати дослідження даного розділу знайшли відображення:

1. Возіанов С.О., Черненко В.В., Мигаль Л.Я., Нікуліна Г.Г., Желтовська Н.І., Черненко Д.В., Ключ А.Л., Негрей Л.Н., Сербіна І.Є. Патент № 139227, UA.МПК51 G01N 33/493(2006/01) Спосіб оцінки динаміки відновлення функціонального стану каналцевого нефротелію у

хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз на тлі застосування комплексної метафілактики // Опис до патенту на корисну модель від 26.12.19р №2019/06/561

2. Возіанов С.О., Черненко В.В., Мигаль Л.Я., Нікуліна Г.Г., Желтовська Н.І., Черненко Д.В., Ключ А.Л., Негрей Л.Н., Сербіна І.Є. Патент № 129274, UA.МПК51 А 61 В 17/225 Спосіб оцінки ефективності відновлення функціонального стану нирки у хворих на сечокам'яну хворобу після застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії // Деклар.патенту на корисну модель від 25.10.18р №2018/04/662
3. Возіанов С.О., Черненко В.В., Черненко Д.В., Нікуліна Г.Г., Дзюрак В.С., Мігаль Л.Я., Желтовська Н.І., Савчук В.Й., Ладнюк Р.Є., Сербіна І.Є., Ключ А.Л. Диференціація лізосомної ензимурії при порушенні обміну пуринів // XI З'їзд Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ): тези доповідей. – Харків. – Київ. – 28 – 30 вересня 2011. – С. 145.
4. Возіанов С.О., Черненко В.В., Черненко Д.В., Нікуліна Г.Г., Дзюрак В.С., Мігаль Л.Я., Желтовська Н.І., Савчук В.Й., Ладнюк Р.Є., Сербіна І.Є., Ключ А.Л. Маркерні ферменти сечі при обструкції сечоводів // Вісник морської медицини: матеріали науково-практичної конференції «Коферменти у медичній практиці» присвяченій 100 річ-чю з дня народження проф. І.В. Савицького. – Одеса. – 6 – 7 жовтня 2011. – № 3. – С. 104 – 105.

РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Робота виконана в клініці сечокам'яної хвороби «ДУ Інститут урології НАМН України». Розв'язання поставлених в роботі завдань надало можливість виважено підняти на новий рівень лікування хворих кальцій-оксалатним уролітіазом шляхом розробки нових методів патогенетично обґрунтованої комплексної метафілактики.

Обстежено 946 пацієнтів, із них 50 – здорові особи, котрі служили контрольною групою. Першим важливим моментом проведення протирецидивної терапії є видалення каменів з верхніх сечових шляхів (ВСШ). У 896 хворих СКХ виконані ендоскопічні контактні методи видалення каменів нирок і сечоводів.

Перкутанна нефролітотрипсія виконана у 442 хворих (49.3%), уретеролітотрипсія виконана у 345 хворих (38.5%), перкутанна нефролітотрипсія з уретеролітоекстракцією – 109 хворих (12.2%), лазерна літотрипсія з ендоскопічною корекцією стриктур у 43 хворих (3.7%). Для дезінтеграції конкрементів використовували наступні види енергії: ультразвукова – 577 хворих (64.4%), лазерна – 195 хворих (21.8%), пневматична - 124 хворих (13.8%).

Для вивчення ефективності і вибору оптимального методу видалення каменів нирки та сечоводів проведено моніторинг контактних методів літотрипсії з урахуванням КТ обстеження. Денситометрію каменів за Хаунсфілдом з визначенням показників щільності проведено у 470 хворих (52,4%). При високих показниках щільності (1003 ± 45 ОН і більше) показано застосування системи лазерної дезінтеграції, при показника щільності від 781 ± 26 ОН до 514 ± 23 ОН показано застосування ультразвукової чи пневматичної дезінтеграції каменів. Отриманий досвід застосування

контактних методів літотрипсії каменів ВСШ дає можливість визначити найбільш ефективний для руйнації каменів нирок:

Основним методом є ультразвукова літотрипсія, а при високій щільності – лазерна. Для каменів сечоводів : камені верхньої третини, та мисково-сечовідного сегменту – лазерна контактна літотрипсія, середньої третини сечоводу – ультразвукова літотрипсія, нижньої третини сечоводу – пневматична літотрипсія.

В процесі лікування, нами вивчено вплив методу дезінтеграції каменів на функцію нирки методом радіоізотопної ренографії, в залежності від використання високих енергій: лазерної, ультразвукової, пневматичної. Обстеження проведено до видалення каменя та протягом місяця після втручання. Виконано у 170 хворих:

лазерна контактна нефролітотрипсія – 50 хворих;

ультразвукова контактна нефролітотрипсія – 50 хворих;

пневматична контактна нефролітотрипсія – 50 хворих;

контроль (здорові пацієнти) – 20 осіб.

Мінімально травматичним методом в функціональному стані нирки виявилась лазерна літотрипсія; Т мах знизився з початкових показників (7.17 ± 0.41 хв) до (6.57 ± 0.63 хв) – відмічається тенденція до відновлення функції нирки протягом першого місяця.

Максимально травматичним, у порівнянні з іншими, методом для відновлення функції нирки є пневматична нефролітотрипсія – відмічається збільшення Т мах на 71% показників до (8.57 ± 0.79 хв) і збільшення показників на 50% (7.45 ± 0.65 хв) при ультразвуковій контактній літотрипсії. Дані радіоізотопного обстеження вказують, що контактні методи літотрипсії каменів нирки впливають на функцію нирки. Ці зміни прослідковуються

при вивченні показників $T_{1/2}$ тайбільш виразні зміни, характерні при пневматичній літотрипсії (19.71 ± 1.52 хв) зріс на 20% (23.51 ± 2.19 хв), ультразвукова літотрипсія – показник $T_{1/2}$ мав тенденцію практично не знижуватись (19.97 ± 2.07 хв) до (18.65 ± 1.45 хв) – покращення показників на 4.5%. Схожа тенденція спостерігалась щодо показників ЕНП при пневматичній літотрипсії, показники ЕНПс знижались на 14.2%, при лазерній і на 9.2% при ультразвуковій літотрипсії.

Використання лазерної або ультразвукової нефролітотрипсії може бути пріоритетом в виборі методу дезінтеграції каменів нирки.

Всі видалені камені ВСШ у 896 випадках підлягали вивченню їх мінерального складу. Переважну більшість складав кальцій-оксалат моногідрат (вевеліт) у 376 хворих (42,0 %), кальцій оксалат дигідрат (веделіт) у 143 хворих (16,0 %), змішані вевеліт-веделіт у 171 хворого (19,0 % випадків), кальцій-оксалат з сечовою кислотою у 125 хворих (14,0 % випадків).

Співвідношення кальцію і оксалату складало:

43,0 % видалених каменів мали в своєму складі переважно кальцій (60% та більше у 279 хворих);

57,0 % видалених каменів в своєму складі мали переважно оксалат (60% та більше у 371 хворого).

Ці дані лягли в основу формування груп хворих для проведення метафілактики.

Основними ускладненнями проведених контактних методів видалення каменів нирки були:

Гематурія різної інтенсивності – 67 хворих (14.8%);

Перфорація порожнинної системи нирки – 12 хворих (2.8%);

Загострення хронічного пієлонефриту – 108 хворих (24.5%).

В більшості випадків геморагія купувалась встановленням нефростоми з роздуванням балону, в 5 (1.5%) випадках проводилось одноразове переливання однокрупної, індивідуально сумісної еритроцитарної маси з ціллю корекції крововтрати.

Лікування загострення хронічного калькульозного пієлонефриту проводилось згідно посівам сечі з виконанням антибіотикограми, інфузійна терапія та продовження дренування нирки нефростою до купування гіпертермії та покращення лабораторних показників. У випадках двобічної патології нирок з явищами ХНН (n=20 хворих (3,0 %)) проводили дренування нирки – встановлення нефростоми з одного чи обох боків на 1.5-2 місяці. Після покращення азотовидільних показників виконували перкутанну нефролітотрипсію.

Для оцінки клінічного перебігу кальцій-оксалатного уролітіазу нами проведено ретроспективний аналіз 246 історій хвороб пацієнтів з CaOx уролітіазом, котрі лікувались в клініці сечокам'яної хвороби до впровадження нових методів метафілактики. Ці хворі склали II групу (група порівняння в дослідженні). Критерієм оцінки перебігу кальцій-оксалатного уролітіазу та якості проведеного протирецидивного лікування були:

1. Стан кристалоутворюючих солей в сечі: рівень кальцію, оксалату, сечової кислоти.
2. Перебіг хронічного пієлонефриту.
3. Кількість рецидивів каменеутворення протягом першого, другого і третього років.

Встановлено, що в період диспансерного спостереження, протягом трьох років, рівень оксалату в сечі був значно підвищеним і становив $475,20 \pm 35,63$; $493,52 \pm 37,94$ і $457,83 \pm 38,70$ ммоль/л відповідно (при нормі $305,28 \pm 26,42$) і становив по роках 155,7% - перший рік; 161,7 % - другий

рік та 150% - третій рік (в порівнянні з нормою) у 140 хворих (57,0 %). Вміст кальцію в сечі був підвищений у 106 випадках (43,0 %) і складав $6,830 \pm 0,452$; $7,060 \pm 0,582$ і $6,720 \pm 0,426$ ммоль/л відповідно (норма $4,460 \pm 0,232$ ммоль/л). В результаті: гіпероксалурія складає 57,0 %, гіперкальційурія – 43,0 %.

В II групі встановлено підвищення рівня сечової кислоти в сечі у 68,0% хворих. Сечова кислота в цьому випадку виступає як промотор кристалізації і в комплексі з гіпероксалурією та гіперкальційурією є пусковим механізмом рецидивного каменеутворення.

Основним доказом неефективності протирецидивної терапії в II групі (спостереження) є 92 випадки (37.5%) рецидивного каменеутворення протягом трьох років спостереження, при цьому 40 випадків з них (16.3%) це рецидиви на першому році проведеного лікування.

Доведена залежність кількості рецидивування кальцій-оксалатного уролітіазу від об'єму хірургічної травми нирки та застосованого методу видалення конкременту. Встановлено, що найбільш часті рецидиви ниркового уролітіазу спостерігались при відкритих хірургічних втручаннях (спостереження в II групі $n=246$ за 3 роки), при пієлолітотомії – 46 випадків (7,0 %), з них повторний рецидив у 16 випадках (5,0 %), пієлолітотомії з нефростомією мали рецидив у 49 випадках (8,0 %), повторний рецидив з них у 28 випадках (10,0 %), пієлонефролітотомії з нефростомією у 41 випадку (7,0 %), з них повторне рецидивування у 36 випадках (18,0 %), перкутанній нефролітотрипсії з нефростомією рецидивування у 38 випадках (5,0 %), повторні з них у 12 випадках (4,0 %).

Причинами значного відсотку рецидивування є відсутність адекватної метафілактики на фоні значної седиментації солей – гіперкальційурії, гіпероксалурії, низького інгібіторного стану сечі, цитратурії та зниженої

функції нирки. Кальцій-оксалатний уролітіаз найбільш агресивно перебігає в перший рік після видалення каменя і дає високий відсоток рецидивування [5, 13, 16, 28, 39, 58, 70, 115, 130, 148, 175, 237, 246]. Основні фактори ризику сечокам'яної хвороби нарастають з часом і призводять до рецидиву СаОх уролітіазу, погіршення функції нирки, гнійно-септичних ускладнень.

Метафілактичні заходи повинні бути спрямовані на корекцію покращень основних факторів ризику СаОх уролітіазу:

Гіперкальційурія – це екскреція Ca^{++} понад 300 мг на добу у чоловіків і 250 мг на добу у жінок;

Гіпероксалурія – підвищена екскреція щавлевої кислоти з сечею (понад 40 мг/добу).

Одним із важливих моментів в корекції порушень метаболізму Са і Ох є дієтотерапія [9, 58, 78, 94, 122, 134]. Основним джерелом кальцію в організмі є харчові продукти. Тому при гіперкальційурії дієта повинна бути низькокальцієва (з урахуванням необхідної добової норми до 1500 мг).

Низькокальцієва дієта включає: заборону субпродуктів (печінка, нирки), солоної риби, бульйонів, холодцю, кави, чаю, какао, шоколаду, горіхів, шпинату, щавлю, селери, бобів, гірчиці, перцю, буряків, ківі, абрикосу, томатів, цибулі, сої, салату, петрушки, цитрусових, винограду, слив, молока, молочних продуктів, копчених м'ясних продуктів, ікри риби.

Ми виділяємо 4 види продуктів, що багаті на щавлеву кислоту:

Високий вміст (> 1 г/кг) – какао, шоколад, селера, шпинат, щавель, петрушка, ревінь.

Помірний вміст (0.3-1 г/кг) – морква, буряк, цикорій, квасоля, цибуля, томати, чай.

Незначний вміст (0.025-0.3) – свіжа капуста, абрикос, банани, смородина, брокколі.

Малий вміст – баклажани, огірки, гарбузи, кольорова капуста, горох.

В раціоні необхідно знизити вживання кухонної солі (норма 500 мг). Середнє вживання в Європі складає 2300-6900 мг/добу. Тваринний білок призводить до закислення сечі і зниження рН до кислої з ростом рівня сечової кислоти в крові та сечі. Кристали сечової кислоти викликають ураження епітелію ниркових каналців і навіть незначна урікурія з оксалатами є фактором ризику сечокам'яної хвороби.

При концентрації оксалату в сечі понад 0.45 ммоль/добу, стан хворого трактується як гіпероксалурія. Призначається дієта з низьким рівнем оксалату. Продукти багаті оксалатами: ревінь – 530 мг/100 г, щавель, шпинат – 570 мг/100 г, какао – 625 мг/100 г, чайний лист – 375-1450 мг/100 г, горіхи – 200-600 мг/100 г. Вітамін С (до 4 г/добу) становить високий ризик формування каменів. Аскорбінова кислота стимулює ендогенний метаболізм в щавлеву і збільшення її екскреції.

Абсорбція оксалату збільшується при низькому рівні Ca^{++} в продуктах харчування, наявності хронічних захворювань кишківника [27, 33, 48, 78, 84, 94, 97, 130, 148, 208, 211].

Для діагностики типів гіперкальціурії та гіпероксалурії нами запропоновані наступні тести:

- 1). Низькокальцієва проба
- 2). Проба з навантаженням Са
- 3). Тіазидна проба

4). Транспорт солей

Основна група (n=650 хворих) після проведення лабораторних досліджень – транспорт солей (визначення в добовій сечі і крові рівня Са, Ох, сечової кислоти), виділено дві основні групи: 279 хворих (47,0%) з гіперкальційурією, та 371 хворий (57,0%) з гіпероксалуриєю.

Низькокальцієва проба – використана у 279 (47,0%) хворих з рівнем кальційурії $6.830 \pm 0,852$ ммоль/л. призначалась капустяно-картопляна дієта протягом трьох діб. При кальційурії нижче $6,01 \pm 0,24$ ммоль/л діагностовано абсорбтивну кишкову гіперкальційурію II типу. Високий рівень гіперкальційурії - $7,060 \pm 0,982$ ммоль/л і вище: після низькокальцієвої проби діагностуємо гіперкальційурію I типу.

Проба з навантаженням кальцієм виконана у всіх хворих основної групи (650 хворих). Протягом трьох діб призначали глюконат Са по 500 мг три рази на добу (середня фізіологічна норма 1200-1400 мг). У хворих з гіперкальційурією II типу (абсорбтивна) відмічається ріст кальційурії вище 6,30 ммоль/л у 279 (47,0%) хворих, що підтверджує абсорбтивний II тип гіперкальційурії.

У хворих з високим вмістом гіпероксалурії відмічається тенденція до зниження рівня оксалурії (до 40-55 мг/добу), що вказує на необхідність висококальцієвої дієти при метафілактиці цієї групи хворих (57%, n=371 хворий).

Хворим з високими показниками гіпероксалурії ($493,52 \pm 37,94$ мкмоль/л) при нормі $305,28 \pm 26,42$ мкмоль/л призначали трихлортіазид 4 мг/добу протягом 5-7 діб, з проведенням лабораторних тестів – транспорт солей до і після. Тіазидний діуретики викликають реабсорбцію Ca^{++} в дистальних каналцях нирки, вирівнюють рівень Са в крові і цим блокують підвищену абсорбцію Ох з кишківника. Результат тесту після тіазидної

проби складав 40-55 мг/добу, що дало можливість діагностувати гіпероксалурію II типу, в випадках відсутності зниження рівня гіпероксалурії діагностуємо гіпероксалурію I типу.

Після проведених тестів та лабораторних проб стало можливим провести диференціальну діагностику типів гіперкальційурії та гіпероксалурії.

В діагностиці типів гіперкальційурії ми проводили низькокальцієву пробу з урахуванням співвідношення Ca і креатиніну ≤ 0.11 .

I тип абсорбтивної гіперкальційурії в проведених дослідженнях зустрічався рідко, в нашому випадку 11 хворих (4,0%), не корегується дієтою, відноситься до генетично-спадкових вад.

II тип – абсорбтивний. Зустрічається часто – біля 40-45%, тест з низькокальцієвою дієтою знижує або нормалізує рівень гіперкальційурії.

I тип абсорбтивної гіпероксалурії (18 хворих – 2,0%) є важким генетичним станом, протікає в сукупності з гіперкальційурією I типу і розділити їх клінічно не можливо.

II тип гіпероксалурії – вторинна екзогенна гіпероксалурія, що об'єднує стани з підвищеним вмістом оксалату в сечі. Проба з низькокальцієвою дієтою незначно знижує рівень оксалурії максимально на 12,0% до межі 40-45 мг/добу.

Абсорбтивна гіперкальційурія III типу – рідко зустрічається (35 хворих – 5%). В основі лежить втрата фосфатів нирками в результаті фосфатного дефіциту, зниження рівню фосфатів крові активує вітамін D, який стимулює абсорбцію фосфату в кишківнику і паралельно гіперабсорбцію кальцію, хворі не підлягають тіазидній метафілакції.

Ренальна гіперкальціурія – результат порушення реабсорбції Са нирками, виникає вторинний гіперпаратіреоз. Са крові при цьому залишався в нормі, втрата Са компенсується абсорбцією з кишківника і кісткової тканини. Високий вміст кальцію в сечі та високий вміст паратгормону дають можливість диференціювати ренальну гіперкальціурію від абсорбтивної I та II типу.

Резорбтивна гіперкальціурія – ми відмічали в 5% випадків (25 хворих). Виявляється при первинному гіперпаратіреозі, камені в нирках виникли в 5% хворих. Лікування у ендокринолога, можливі варіанти хірургічного лікування паращитовидних залоз.

Після проведення диференційної діагностики типів гіперкальціурії, гіпероксалурії з урахуванням хімічного складу видалених конкрементів, лабораторних тестів – транспорту солей, проби з низькокальцієвою дієтою, навантаженням Са, тіазидного тесту проведено формування клінічних груп протирецидивного лікування хворих на СаОх уролітіаз.

Клінічно сформовано три групи хворих:

I група – основна -650 хворих

II група – порівняння – 246 хворих

III група – контрольна – 50 здорових осіб.

В свою чергу із основної групи виділено дві клінічних групи:

I-A – дієтометафілактика – 279 (43,0%) хворих

I-B – тіазидна метафілактика – 371 (57,0%) хворий

Хворі з гіперкальціурією (група I-A, n=279) включені в дієтометафілактику.

Гіперкальціурія – підвищений рівень добової екскреції Ca з сечею у жінок понад 6.2 ммоль/л і 7.5 ммоль/л у чоловіків. Гіперкальціурія не є самостійним захворюванням, а є метаболічним комплексом характерним для багатьох захворювань та станів [1, 2, 6, 22, 23, 30, 33, 40, 41, 46, 59, 113, 115, 146, 150, 202, 230, 233].

Протирецидивна терапія, яку ми запропонували, направлена на корекцію основних факторів ризику нефролітіазу: гіперкальціурія, гіперурікурія, гіпоцитратурія.

Для проведення контрольованої дієтометафілактики ми проводим повне клінічне обстеження.

- Біохімічні обстеження крові з визначенням креатиніну, сечовини, кальцію, гліколату, сечової кислоти, калію.
- Біохімічні показники добової сечі з визначенням рівня екскреції кальцію, сечової кислоти, гліколату, оксалатів, цитрату, креатиніну.
- Визначити рН сечі добового діурезу
- Посів сечі на флору та чутливість до антибіотиків
- Визначити мінеральний (хімічний) склад видаленого каменя
- За показаннями – визначити рівень паратгормону та активної форми Vit D (D-250H) в крові
- Провести спеціальні проби для диференційної діагностики гіперкальціурії

Ми вважаємо, що необхідними складовими умовами для проведення подальшої ефективної метафілактики є:

1. Диспансерне спостереження хворого, яке включає лабораторне обстеження: аналізу добової сечі і крові з визначенням вмісту Ca,

оксалату, сечової кислоти, рН сечі, калію за показами, рівень креатиніну і сечовини. При певних умовах необхідним є визначення рівня паратгормону.

2. Проводити УЗД органів сечовивідної системи на предмет визначення рецидивування СКХ (1 раз на 3 місяці – перший рік, надалі 2 рази на рік).

5. Контроль транспорту солей і їх рівень в крові і сечі (1 раз на 6 місяців).

6. Загальний аналіз сечі, посіви крові на бактеріурію і чутливість до антибактеріальних препаратів (при необхідності 1 раз на 6 місяців).

Дієтометафілактика хворих з гіперкальційурією включає комплексну терапію.

Схема дієтометафілактики:

1. Дієта, постійно, з низьким вмістом кальцію.
2. Вітамін В6 (піридоксин) – 40.0 мг на добу – 3 місяці, надалі – 1 місяць перерва, курси повторюються на протязі трьох років метафілактики, при необхідності можна продовжити надалі.
3. Фітопрепарат – Канефрон-Н по 2 пігулки тричі на добу на протязі двох місяців, та місячний прийом раз на квартал.
4. При гіперурікемії та гіперурікурії – аллопуринол 300 мг/добу, або Аллогексал 300 мг/добу чи Аденурік (40-80 мг).
5. Протизапальна терапія – згідно аналізів сечі та антибіотикограмми.
6. Водний режим – стимуляція діурезу 1.5-2 літри на добу.

Метафілактику ми починали в перший місяць після виписки хворого із стаціонару з проведенням необхідних клінічних обстежень.

При проведенні дієтометафілактики рівень кальціємії носив наступний характер:

Середній рівень кальцію крові був підвищений до початку метафілактичної терапії і складав 2.680 ± 1.26 ммоль/л, через 3 місяці 2.430 ± 0.120 ммоль/л, 6 місяців – 2.520 ± 0.136 ммоль/л, через 1 рік показники прийшли до норми і складала 2.223 ± 0.120 ммоль/л. в подальшому дані показники залишались стабільними – 2 рік 2.180 ± 0.127 ммоль/л, 2.160 ± 0.110 ммоль/л.

В групі порівняння (246 хворих) відмічено стійку гіперкальційурію 6.830 ± 0.452 , 7.060 ± 0.582 , 6.720 ± 0.426 ммоль/л (при нормі 4.460 ± 0.232) та гіперкальціємію – 2.650 ± 0.132 , 2.680 ± 0.126 , 2.740 ± 0.142 ммоль/л. Динаміка змін рівня кальцію в сечі на фоні комплексної метафілактики носить стабільний характер, що є важливим фактором протирецидивного лікування. Діапазон коливань індивідуальних показників вмісту кальцію в сечі у групі I-A становив від 2.40 до 10.30 мкмоль/л після проведеної метафілактики протягом 3-х років.

В процесі проведення низько кальцієвої метафілактики у 11 (4,5%) пацієнтів відмічено ріст рівню оксалатів в сечі (44.2 ± 7.5 мг/л). Хворим рекомендовано доповнити раціон молочними продуктами, що призводить до корекції гіпероксалурії [195, 200, 212, 238].

В групі хворих з рівнем 2.50 ± 1.26 ммоль/л 8 (3,5%) хворих переведено в групу тіазидних діуретиків, для виключення гіперпаратіреозу проведено вивчення рівня паратгормону (Інститут ендокринології НАМН України). У 13 хворих рівень паратгормону був вище 55 НГ/л. вивчено рівень VIT D (D-250H) ергокальциферол в крові. При рівні Vit D в крові нижче 50 нмоль/л діагностували гіперпаратіреоз (консультація і лікування у ендокринолога).

Проведена комплексна низько кальцієва метафілактика призводить до збільшення цитратів в крові та сечі, що забезпечує посилення

інгібіторної активності сечі до кристалізації солей так, як гіпоцитратурія є одним з головних факторів ризику рецидивного каменеутворення [14, 16, 31, 130, 148]. Рівень цитрату крові до лікування 72.58 ммоль/літр, в процесі метафілактики 72.53 ± 3.04 , 75.49 ± 4.02 , 76.25 ± 2.06 , 81.58 ± 5.24 , 80.96 ± 4.68 , 82.317 ± 2.08 ммоль/л (при нормі 82.31 ± 2.08 ммоль/л).

Вміст цитрату у сечі до та після лікування становить: 408.73 ± 10.05 , 419.78 ± 9.08 , 467.27 ± 12.04 , 466.20 ± 10.05 , 495.65 ± 12.06 ммоль/л (при нормі 81.58 ± 0.66 ммоль/л).

Цитрат реалізує свої інгібіторні властивості шляхом утворення комплексів з іонами Са і гальмування кристалізації кальція-оксалата. 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 порушення, пов'язані з порушенням метаболізму кальцію, оксалатів, сечової кислоти складають основу хворих, яких вважаємо за потенційних хворих з каменеутворенням. При порушенні пуринового обміну відбувається гіперпродукція сечової кислоти і, як результат, гіперурікемія і гіперурікозурія. Встановлено, кристали сечової кислоти можуть бути субстратом і промотором гіперкристалізації насичених розчинів сечі і формувати кристали оксалатів, кальцію з сечовою кислотою.

При вивченні лабораторних даних — «транспорт солей» гіперкальційурія, гіперурікурія та фоні гіперурікемії встановлено у 38.0% хворих.

Рівень сечової кислоти крові становив 0.554 ± 0.078 ммоль/л, сечі 4.28 ± 0.2 ммоль/л, концентрація кальцію сироватки крові 2.44 ± 0.18 ммоль/л,

сечі 5.6 ± 0.91 ммоль/л, гіпоцитратурія становила 2.03 ± 0.2 ммоль/л, рН сечі 6.32 ± 0.2 , добовий діурез 1.86 ± 0.30 ммоль/л.

Цим хворим в метафілактичну терапію введено урікозурік – Фебуксостат (Аденурік) 40-80 мг/добу протягом 2-3 місяців. Доза препарату підтримується за рахунок титрування з індивідуальним підбором дози. При контрольному обстеженні через 3 місяці і надалі 6 місяців, 12 місяців, 2 і 3 роки показники сечової кислоти в крові та сечі стабілізувались: крові 0.42 ± 0.06 , 0.4 ± 0.07 , 0.38 ± 0.04 , 0.30 ± 0.05 , 0.25 ± 0.64 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.

Використання препарату Аденурік в корекції рівня сечової кислоти в сечі і крові, призводить до стійкої її корекції протягом всього періоду спостереження (без порушень рекомендованої дієти з низьким вмістом тваринного білку). Весь період проводимої метафілактики проводиться 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.

Показники креатиніну крові та сечовини були на рівні клінічної норми весь період спостереження і коливались від 98 ± 10.0 на початку лікування та 68 ± 6.8 ммоль в подальшому, сечовина 7.5 ± 2.4 до 5.2 ± 1.6 ммоль/л відповідно.

Ультразвукове дослідження проводилось згідно загальної схеми метафілактики через 3-6-12 місяців в подальшому 2 рази на рік. У 12 (5,0 %) хворих встановлено рецидивування каменів – 8 перший рік, 2 хворих на третьому році метафілактики.

Камені видалені перкутанною нефролапаксією. В рентген-структурному аналізі встановлено фосфорно-кислі камені, в аналізах сечі

висіяно анаеробні мікроорганізми *Proteus vulgaris* 10x6 КОЕ. Призначена адекватна терапія. В загальному масиві хворих проводились контрольні аналізи, посіви на стерильність.

Явища хронічного калькульозного пієлонефрита відмічались у 57% (159 хворих) перші 3 місяці лікування. Проводилась адекватна антибактеріальна терапія до повного купування хронічного пієлонефриту в індивідуальному плані. Показники аналізів крові, глюкози крові, загальний білок крові, печінкові проби були в нормі.

Застосування в метафілактиці фітопрепарату Канефрон-Н (Біонорика-Німеччина) і водного режиму до 1.5-2 літри, стимулює діурез у хворих на кальцій-оксалатний уролітіаз до 2 літрів постійно, що позитивно впливає на функцію нирок.

Хворим з гіпероксалурією (група – І-Б , n=371 хворий) призначена тіазидна метафілактика.

Запропонована схема комплексної тіазидної метафілактики у хворих з гіпероксалурією:

Хлортіазид 4 мг/добу, або хлорталідон 50 мг/добу

Фітопрепарат: Канефрон-Н 2 пігулки x 3 р/добу

Vit B6 (піридоксин) – 40 мг/добу – 1 місяць міжквартально

Питний режим понад 2 літри на добу

Урікостатик : Аденоурик (40-80 мг/добу) при гіперурікемії

та гіперурикурії 1-2 місяці

Дієтотерапія – кальцій вмісна дієта (постійно)

Протизапальна терапія ВСШ (за показами)

Метафілактика проводиться поквартально, з місячною перервою. На період місячної перерви відновлюється рівень калію в крові самостійно. На цей період включається в схему лікування Vit B6 – піридоксин 40 мг/добу.

Вітамін B6 – відновлює метаболізм ферментів печінки методом фосфорилювання та попереджає утворення альдегіду і формування надлишку метаболітів щавлевої кислоти.

В групу I-Б для проведення тіазидної метафілактики включені хворі таких типів гіперкальційурії. Абсорбтивний I тип (вроджена генетична гіперкальційурія) – 12 хворих. Ренальна гіперкальційурія – 12 хворих, нирковий каналцевий ацидоз – 4 хворих, абсорбтивна гіперкальційурія – I-типу (вроджена) – 19 хворих, абсорбтивна гіпероксалурия II типу – 316 хворих та 8 хворих переведених з дістометафілактики в зв'язку з гіпероксалуриєю при проведенні лікування.

Проведена метафілактика призводить до збільшення цитратів в крові та сечі, що забезпечує посилення інгібіторної активності сечі до кристалізації солей.

Гіпоцитратурія – один з суттєвих факторів ризику рецидивного каменеутворення. Рівень цитрату крові до лікування складав 72.58 ± 8.04 ммоль/літр, в процесі метафілактики 72.53 ± 3.04 , 75.49 ± 4.02 , 76.25 ± 2.06 , 81.58 ± 5.24 , 80.96 ± 4.68 , 82.317 ± 2.08 ммоль/л (при нормі 82.31 ± 2.08 ммоль/л). Вміст цитрату у сечі до та після лікування становив: 408.73 ± 10.05 , 419.78 ± 9.08 , 467.27 ± 12.04 , 466.20 ± 10.05 , 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-оксалата.

В групі порівняння (246 осіб), період спостереження 3 роки (ретроспективний аналіз) відмічено високий вміст оксалатів сечі в

порівнянні зі здоровими людьми на $55 \pm 5\%$: 1 рік 475.20 ± 35.63 , 2 рік – 493.52 ± 37.94 , 3 рік – 457.83 ± 38.70 ммоль/л, що вказує на недостатню ефективність проведеного лікування і високий ризик рецидивного каменеутворення.

Вміст гліколату, як попередника оксалату є важливим в процесі метафілактичного лікування. Рівень гліколату в сечі до лікування становив 562.7 ± 50.2 мкмоль/л, протягом лікування (3 роки) відбулася тенденція його наближення до норми 618.2 ± 50.8 мкмоль/л, підвищився рівень на 9%, але ефективність терапії статистично не достовірне. Показник гліколату в крові до лікування був понижений і становив 55.6 ± 5.2 мкмоль/л порівняно з показниками після лікування – 58.6 ± 5.3 мкмоль/л та наближався до норми.

При вивченні вмісту кальцію у крові до метафілактики середні величини до лікування склали 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. відмічається тенденція до нормалізації рівня кальціємії ($P > 0.05$). вміст Ca^{++} в сечі: відмічається зниження і нормалізація гіперкальціурії з 6.720 ± 0.426 до 4.906 ± 0.11 , через 1 рік – 4.480 ± 0.120 , 2 роки – 4.450 ± 0.18 , 3 роки – 4.39 ± 0.180 мкмоль/л ($P > 0.05$).

Нами визначено, що при всіх випадках CaOx уролітіаз має в складі солі кальцію та оксалату в завищених показниках відносно норми, але в певних випадках у 57% хворих превалює оксалат, тому вивчення корекції оксалату та кальцію є необхідним для контролю перебігу гіперкальціурії та гіпероксалурії.

Підсумовуючи отримані результати клінічних досліджень впливу комплексної тiazидної метафілактики на перебіг метафілактики CaOx уролітіазу встановлено науково важливі факти:

Дія тiazидних діуретиків на обмін оксалату відбувається опосередковано через обмін кальцію. Реабсорбція кальцію в каналцях нирки стабілізує рівень кальцію в крові (нормокальціємія), чим блокується гіперабсорбція оксалату в кишківнику і нормалізує рівень оксалурії. Тому тiazидна метафілактика не показана всім хворим на CaOx уролітіаз, а лише хворим із гіпероксалурією.

Недостача в раціоні харчування Ca^{++} сприяє підвищеній абсорбції оксалату з кишківника, тому хворим на CaOx уролітіаз на фоні гіпероксалурії, показана дієтотерапія без обмежень кальцію.

Перебіг CaOx уролітіазу відбувається з порушенням обміну солей та складних ефірів щавлевої кислоти: оксалату та гліколату, котрі є основними складовими щавлевою кислоти.

Комплексна тiazидна метафілактика призводить до нормалізації цих показників. Одночасно відбувається покращення показників цитрату крові і сечі, що призводить до утворення розчинних комплексів з іонами кальцію та гальмування кристалізації нерозчиненого кальцій-оксалату.

Ускладнення перебігу тiazидної метафілактики.

Значну роль в рецидивному каменеутворенні займає сечова кислота, яка виступає як промотор гіперсидементації наявних солей в сечі. Гіперурікемію та гіперурікурію виявлено в 38% випадків [8, 13, 21, 62, 110, 121, 124, 147, 148, 237].

З ціллю корекції порушення обміну сечової кислоти хворим призначено Аденирик 80 мг 1 раз на добу протягом 2-3 місяців з наступним контролем рівня сечової кислоти в сечі та крові. До третього місяця відмічається стабілізація рівня сечової кислоти в сечі та крові відповідно до 5.0 ± 0.7 ммоль/л та 0.400 ± 0.06 ммоль/л до 6 місяців : 43 ± 0.5 ммоль/л в сечі та 0.380 ± 0.07 крові. Надалі ці показники стійко нормалізувались і

відповідали нормальним значенням 3.48 ± 0.2 в сечі та 0.280 ± 0.69 ммоль/л в крові. Нових випадків в загальній групі тiazидних діуретиків гіперурікемії та гіперурікурії не було встановлено.

При проведенні комплексної тiazидної метафілактики протягом 6 місяців у 46 (12.4%) хворих відмічалось зниження АТ на 20-30 мм рт.ст, особливо у групі хворих з нормальним рівнем кров'яного тиску. В цих випадках рекомендовано приймати тiazиди на ніч, у хворих з підвищеними показниками артеріального тиску відмічалась його стабілізація та хворі почували себе краще, бо нічний прийом тiazидів нівелював небажаний гіпотензивний ефект.

У 11 (2,9%) хворих після 6 місячного неперервного курсу метафілактики було відмічено зниження частоти пульсу (брадикардія 40-50 ударів за 1 хвилину). При контролі встановлено гіпокаліємію 3.1-3.4 ммоль/л. Призначено препарати калію (панангин) і місячна перерва тiazидної терапії. Після сплину місячного терміну відбувається повне самостійне відновлення рівня калію в крові. На даних показниках базується поквартальне проведення тiazидної метафілактики.

Явища хронічного калькульозного пієлонефриту відмічались у 211 хворих (57%) групи тiazидної метафілактики протягом 3 місяців лікування. Проводилась адекватна антибактеріальна терапія під контролем аналізів сечі та посівів сечі на стерильність.

Ультразвукове дослідження ВСШ виконувалось двічі на рік, рентгенологічне обстеження – за показами. У 5 % хворих (18 пацієнтів) встановлено рецидивування каменів нирок. Звертає на себе увагу той факт, що перший рік метафілактики проявив себе, як найбільш вразливий для рецидивного утворення каменів і складав 11 (2,9%) випадків, другий та третій роки по 4 (1,0%) і 3 (0,8%) випадки. В процесі лікування у 13 (3,5%)

хворих виконана ПНЛТ, в 4 (1%) випадках дистанційна літотрипсія. Хімічний склад каменів, в основному, змішані камені з перевагою фосфатів.

В процесі проведення комплексної метафілактики тiazидними діуретиками показники азотовидільної функції нирок достовірно не змінювались і залишались в нормі (креатинін 68.0 ± 10 ммоль/л), показники сечовини крові також, складали 5.2 ± 2.3 ммоль/л.

Радіонуклідне обстеження проведено у 170 хворих (50 хворих з групи I-A дієтичної метафілактики, 50 хворих із групи I-B тiazидної метафілактики, 50 хворих із групи II – порівняння, 20 хворих – група порівняння (здорові особи)).

Піддослідним хворим груп I-A, I-B, II – порівняння проведені РРГ до видалення каменя нирки, протягом першого місяця до початку метафілактики та на 3 і 6 місяці метафілактики. До хірургічного видалення каменів нирки у всіх пацієнтів групи I-A, I-B, II групи – визначались порушення екскреторної фази з боку ураженої нирки.

Сумарну функцію нирок оцінювали за величиною показника Вінтера і за значенням ефективного ниркового плазмотоку (ЕНПс в мл/хв, що відповідає загальному кліренсу J-131 - гіпурана). Функцію кожної нирки окремо характеризували амплітудно тимчасові показники ренограм: час максимального накопичення радіофармпрепарату (РФП) нирками – T_{max} і період напіввиведення РФП з нирки – $T_{1/2}$ в хвилину.

Так 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 становив в цих групах 19.71 ± 1.52 хв (при нормі 8-10 хв). Відмічалось також порушення ЕНПк до рівня 209.87 ± 23.14 (при нормі 260 мл/хв), а також ЕНПс – 366.57 ± 31.58 (при нормі 460-470 мл/хв) і показника сумарної очистки крові ПВ до $58.0 \pm 4.05\%$.

Ці показники вказують на наявність значних порушень функціонального стану ураженої нирки.

Незважаючи на однобічний нефролітіаз, контрлатеральна нирка, за даними РРГ, не залишалась інтактною. Цікаві зміни контрлатеральної (здорової) нирки виявились достовірними з уповільненням ЕНПк до значень 191.54 ± 21.00 мл/хв. Ці порушення функції контрлатеральної (здорової) нирки можна пояснити наявністю гіперкристалурії (процес виділення солей та кристалів у значній кількості не може бути однобічним), як результат – частковий блок ниркових каналців. Довготривалість такого стану призводить до значного ураження паренхіми нирки.

Після видалення конкрементів протягом першого місяця спостерігається погіршення функції ураженої нирки, стабілізація процесу відбувається на третьому місяці метафілактики та повного відновлення до 6 місяців метафілактичних заходів (T_{max} з 8.57 ± 0.7 хв до 4.45 ± 0.85 хв).

В групі порівняння – II показники залишались весь період порушеними. Відмічається зворотній процес – на 71% відносно верхньої межі норми і залишається на рівні 7.45 ± 0.65 хв.

Аналогічні дані прослідковуються при показниках $T_{1/2}$ та ЕНПс. Показники стабілізуються до 3-х місяців метафілактики і приходять до норми протягом 6 місяців лікування, відповідно в групах I-A та I-B показники з 12.06 ± 0.94 хв до 9.08 ± 0.66 хв, через 6 місяців 8.9 ± 1.64 хв та 9.04 ± 0.28 хв. В групі порівняння – II показники $T_{1/2}$ залишається високим весь період від 16.92 ± 1.80 до 18.64 ± 2.92 хв, що свідчить про стабільне порушення клубочкової фільтрації (ЕНПс), початкові значення 466.57 ± 31.58 хв до 3-х місяців знижається на 22,0% в групах I-A, I-B від 450.68 ± 30.46 мл/хв до 440.22 ± 10.76 мл/хв. В групі II-порівняння до лікування складав 304.45 ± 54.74 мл/хв, до 6 місяців 380 ± 20.06 мл/хв. Показники Вінтера в групах I-A і I-B відновлюються до 3-х місяців

метафілактики і становлять $52.88 \pm 4.02\%$, до 6 місяців становлять $50.02 \pm 0.25\%$ (при нормі $53 \pm 2.5\%$).

В групі II-порівняння показник Вінтера залишався підвищеним весь термін спостереження на рівні $62.5 \pm 6.12\%$, та $58.0 \pm 3.25\%$.

Проведення метафілактичної терапії протягом 3-х місяців те тільки нормалізує обмін Са, гліколату, оксалату, сечової кислоти, чим знижує рівень кристалурії, деблокує каналці нирки, а й відновлює функцію контрлатеральної нирки та покращує умови повного відновлення функції ураженої нирки.

Проведення метафілактичної терапії протягом 6 місяців в групах I-A та I-B відновлює функціональний стан ураженої нирки. Т_{мах} в I-A групі становить 5.04 ± 0.22 хв, в I-B групі – 4.45 ± 0.85 хв. Т_½ в I-A становить 8.9 ± 1.64 хв, в I-B становить 9.04 ± 0.28 хв. Що, в свою чергу, позитивно впливає на перебіг метафілактики і результатах протирецидивного лікування.

Незадовільні показники функції нирок в групі II (порівняння) вказують на неефективність проведеної протирецидивної терапії і необхідність впровадження нових підходів в метафілактиці.

Виникнення та прогресування запального процесу в нирці супроводжується розладом уродинаміки та розвитком гіпоксичних змін, за яких реакція каналцевого апарату є ранньою і тому найбільш інформативною [7, 8, 49, 61, 72, 137, 153, 175, 180, 185, 195, 228, 252, 267].

Отже, порушення ниркового метаболізму, що супроводжується каменеутворенням, запаленням і, пов'язаною з цим, гіпоксією, можливо діагностувати при вивченні в сечі активності реноспецифічних ферментів НАГ та β-ГАЛ (лізосомні гідролази), що розташовані в епітелії звивистих проксимальних каналців. Така локалізація НАГ та β-ГАЛ пов'язана з їх

функціональною та метаболічною обумовленістю – гідролізом кінцевих залишків глікобіополімерів з наступною їх реабсорбцією. НАГ і β -ГАЛ є органелоспецифічними ферментами для лізосом та близькими поміж собою у функціональному відношенні, але різними за ступенем зв'язку з мембраною цієї клітинної органели; НАГ – частково пов'язана з мембраною лізосом, а β -ГАЛ розчинена у матриксі цієї ж органели.

Ці ферменти мають велику молекулярну масу, що набагато перевищує нирковий поріг, тому за умов збереження цілісності базальної мембрани клубочків з сироватки крові у сечу вони не потрапляють. Зміни рівнів активності цих ферментів у сечі мають специфічні властивості саме для нирок, а встановлення певних закономірностей у залежності від активності запального процесу, порушення пасажу сечі, виразності та тривалості на фоні наявності конкременту, може нести в собі об'єктивну клінічну картину та теоретичну інформацію, що характеризує зміни функціонального стану нефроцитів каналцевого відділу нирки при наявності кальцій-оксалатного нефролітіазу.

Результати визначення ниркової ензимурії носять прогностичне значення функціонально-відновного стану ураженої нирки і контрольне значення – стан перебігу лікування.

Активність реноспецифічних ферментів визначалась в сечі досліджуваних хворих перед початком лікування та через 3-6 місяців проведеної метафілактики.

Для контрольних обстежень з 3-х груп виділено по 50 хворих (n=170): Група I-A = 50 хворих; Група I-B = 50 хворих; Група II = 50 хворих порівняння; Група III = 20 здорових.

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-Б, де цей показник складав 18.48 ± 1.26 ; 9.44 ± 1.88 та 8.46 ± 1.88 мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі. Спостереження проведені до початку метафілактики в групі I-A та I-Б на 3 і 6 місяці метафілактики. Аналогічний аналіз проведено і в групі порівняння. Встановлено нормалізацію показників рівня реноспецифічних ферментів в групі I-A та I-Б до 6 місяця протирецидивного лікування, в групі порівняння ці показники залишались стабільно високими, що є прогностично несприятливим для перебігу СКХ.

Показник відношення активності НАГ в сечі II групи (порівняння) становив 47.91 ± 4.28 ; 46.28 ± 2.14 ; 47.62 ± 6.24 мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі, що в 3.6 рази вище ніж в групі здорових осіб, в 2.6 рази перевищує середні показники активності цього ферменту у хворих I-A; та в 1.8 разів вище ніж у хворих I-Б 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/моль креатиніну сечі.

Показник відношення активності β -ГАЛ/НАГ, що уточнює зміну ферментурії і співвідношення активності цих ферментів лізосом проксимального відділу нефрону протягом несприятливого перебігу хронічного пієлонефриту і ішемізації нирки зменшується співвідношення β -Гал/НАГ до значень 0.41 ± 0.049 у хворих II групи в порівнянні з показниками 0.64 ± 0.038 з показниками групи здорових осіб та з показниками 0.51 ± 0.054 та 0.55 ± 0.029 у пацієнтів груп I-A та I-Б відповідно.

Це зниження співвідношення активності β -Гал/НАГ від 0.64 ± 0.038 в групі здорових осіб до 0.55 ± 0.028 ; 0.51 ± 0.051 та 0.41 ± 0.049 відповідно в основних групах характеризує той факт, що в групі порівняння II – перебіг

СКХ супроводжується більш вираженим збільшенням активності саме НАГ, що частково пов'язано з мембранами лізосом, як β -ГАЛ.

Вище наведене свідчить про глибину патологічних процесів в нефротелії нирки при неадекватному протирецидивному лікуванні у пацієнтів II групи на фоні хронічного запального процесу в незалежності від його активності.

Причиною цього, найвірогідніше, має бути пошкодження лізосом проксимального відділу канальцевого апарату ураженої нирки, котрий виконує основні процеси реабсорбції Са, що впливає на рівень кальційурії і є фактором ризику рецидивування СКХ. Проксимальні канальці є основним місцем локалізації реноспецифічних ферментів, внаслідок запальних процесів, ішемічного стану виникають порушення базальної мембрани клубочків, а не підвищення проникності мембран, так як молекулярна маса досліджуваних ферментів перевищує нирковий поріг.

Глибокі зміни епітелію проксимальних канальців нирки сприяють порушенню функціональних властивостей клубочків і нирки в цілому. Таким чином, за рівнем реноспецифічних ферментів, їх відновленням можливо констатувати порушення та відновлення функціонального стану нирки. Одержані дані перекликаються з результатами радіоізотопної ренографії і свідчать про вплив запропонованих методів метафілактики на функцію паренхіми ушкодженої нирки. Суттєві зміни функціональної активності спостерігалися у хворих I-A та I-B групах, та несприятливі показники в II групі (порівняння).

Вище наведені дані свідчать про можливість застосування даної діагностики в якості індикатора ефективності протирецидивного лікування. Також метод може бути застосованим для визначення активності ферментурії, особливо в разі неможливості використання інших апаратно-

лабораторних чи інструментальних методів дослідження функції нирок за різними показниками.

Вивчення різного ступеня погіршення функції нирки перші місяці після видалення конкрементів нирки дає можливість оцінити перебіг сечокам'яної хвороби, провести корекцію лікування за рахунок персоніфікованого підбору виду метафілактичної терапії, чим прискорити відновлення функції нирки, зниження концентрації каменеутворюючих солей і росту інгібіторів кристалізації, що дає можливість контролювати перебіг лікування і знизити кількість рецидивів CaOx уролітіазу.

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. Зазначене є суттєвим для наукової та практичної складових клінічної 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) обстежених 216 (24.1%) 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%) було ожиріння, 89 (8.7%) цукровий діабет. Крім того, 145 (22,3%) мали хворобу шлунково-кишкового тракту, 192 (25,9%) гепатобіліарної системи, 280 (43,1%) кардіоваскулярною патологією, 77 (11,8%) захворювання опорно-рухливої системи (вроджені вади хребців, хворобу 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. 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 виский рівень оксалатів в сечі (493.52 ± 37.8 при нормі 305 ± 26.42 ммоль/л) при зниженому вмісту гликолату (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 кальцій-оксалатного нефролітіазу, що є патогенетично обґрунтованим інструментом персоніфікованого вибору дієтотерапії, а саме низькокальцієвої дієти при абсорбтивному типі гіперкальціємії та потребує безобмеженої кальцієвої дієти при абсорбтивній гіпероксалурії II типу.
6. В залежності від встановлених типів гіперкальціємії та гіпероксалурії обґрунтовано 2 напрямки протирецидивного лікування: до комплексу заходів метафілактики у разі абсорбтивного типу гіперкальціємії 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 гіперкальціємією 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 оксалактурії (норма 495.0±12.06 ммоль/л). відмічене у 38% хворих підвищення рівня сечової кислоти в крові і сечі було нормалізовано прийомом урікостатика Аденоурик (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} /хв 7.17±0.4; $T_{1/2}$ 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 калію 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 (Ca, Ох, сечова кислота)
- Провести тести з низькокальцієвою пробою, навантаженням кальцієм, тіазидну пробу і в результаті цих обстежень визначити тип гіперкальціурії 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 використаних літературних джерел:

1. Аверьянова Н.И., Балуюева Л.Г., Иванова Н.В., Рудавина Т.И. Нарушение обмена щавелевой кислоты у детей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3.
2. Аляев Ю.Г Гормонально-метаболические нарушения как системный фактор формирования мочевых камней / Егшатын Л.В., Рапопорт Л.М., Ларцова Е.В. // Урология 2014;(5):35-39.
3. [Аляев, Ю. Г.](#) Современные аспекты классификации осложнений дистанционной литотрипсии / Ю. Г. Аляев, Л. М. Рапопорт, В. И. Руденко // [Урология. - 2014. - № 6. - С. 57-60](#)
4. Аполихин О.И. Анализ урологической статистики заболеваемости в Российской Федерации в 2005-2010 годах / А.В. Сивков, Т.В.Солнцева, В.А.Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. - №2. – С.3-7.
5. Аполихин О. И Ранняя диагностика риска развития кальций-оксалатной формы мочекаменной болезни // [Урология. - 2017. - № 3. - С. 5-8](#)
6. Багдасарова І.В. Дизметаболичні нефропатії у дітей / Фоміна С.П., Желтовська Н.І., Лавренчук О.В. // Современная педиатрия. — 2008. — № 3(20). — С. 62-67.
7. Боржієвський А.Ц. Уретеролітіаз (урологічні аспекти) / Боржієвський А.Ц., Возіанов С.О. // - Львів, 2007 – 263с.
8. Борисов В.В. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников / В.В. Борисов, Н.К. Дзеранов // М.:2011. – 88с.
9. Боровик Т. Э. Диетотерапия при заболеваниях почек у детей // [Вопросы питания. - 2016. - Т. 85, № 2. - С. 67-83](#)

10. Вельтищев Ю.Е. Нефропатия при повышенном биосинтезе оксалатов / Ю.Е. Вельтищев, Э.А. Юрьева // Детская нефрология. – Л.: Медицина, 1982. – С.310-320.
11. Ветшев П.С. Лапароскопические урологические операции, современные критерии их оценки / П.С. Ветшев, С.Н. Нестеров, Б.В. Ханалиев // Эндоскопическая урология. – 2008. – №2. – С.31-35.
12. Возіанов С.О. Власний досвід ендовідеохірургічних уретеролітомій за наявності каменів верхньої третини сечоводу / С.О. Возіанов (та ін.) // Здоровье мужчины. – 2011. - №1. – С.134-136.
13. Возіанов О.Ф. Сучасна урологія: здобутки та перспективи // Урологія. – 2010. – Т.14, Дод. – С.3-6.
14. Возіанов О.Ф. Сучасні методи лікування сечокам'яної хвороби / О.Ф. Возіанов, В.А. Слободянюк, О.О. Шевчук // Вісник вінницького нац. мед. Ун-та. – 2009. - №2. – С.597-598.
15. Возіанов С.О. Післяопераційні ризики при виборі тактики лікування гострої ниркової недостатності, викликаній повною обструкцією верхніх сечових шляхів // Укр. Мед. часопис. - 2012. №3. – с.134.135.
16. Вошула, В.И. Мочекаменная болезнь: этиопатогенез, диагностика, лечение и метафилактика: пособие / В.И. Вошула [и др.] // Минск, Зималетто, 2010. – 220 с.
17. Гаджиев Н. К. Метафилактика мочекаменной болезни: новый взгляд, современный подход, мобильная реализация // [Урология. - 2017. - № 1. - С. 124-129](#)
18. Глыбочко П. В Гибкая нефроскопия и нефролитэкстракция в газовой (CO₂) среде у пациента с резидуальными конкрементами правой почки // [Урология. - 2015. - № 2. - С. 130-132](#)
19. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В. Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики, Человек и Лекарство – 54, 2015.

20. Голованов С.А.. Способны ли препараты магния снижать риск рецидивирования мочекаменной болезни? / Сивков А.В // Экспериментальная и клиническая урология 2011;(4):28-32.
21. Голованов С.А. Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уролитиазе / Дрожжева В.В. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. N 2. С. 24-29.
22. Голованов С.А. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование I: влияние кальцийурии и урикурии / Сивков А.В., Дрожжева В.В., Анохин Н.В. // Экспериментальная и клиническая урология 2017;(1): 52 — 57.
23. Горбачевский П.Р. Нормальные значения экскреции аминокислот цистина, лизина и аргинина у здоровых детей и у пациентов с дисметаболической нефропатией / Н.С.Парамонова, Т.М.Юрага, Н.А.Гресь // Нефрология. – 2017. – Том 21(№3). – с.81-86
24. Григорьев В.Е. Анализ влияния изменений рН мочи и диуреза на насыщение мочи литогенными соединениями при обосновании направлений профилактики мочекаменной болезни у военнослужащих / Петров С.Б., Калинина Н.М., Гаджиев Н.К. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. - 2015;(4):53-58.
25. Гулиев Б.Г. Чрескожное лечение заболеваний почек и верхних мочевыводящих путей / Б.Гулиев, А.Шипилов, Б.Лубсанов // Эндоскопическая хирургия. – 2011. – Т.17, №5. – С.24-28.
26. Гулиев Б.Г. Перкутанное лечение коралловидног нефролитиаза / Б.Г. Гулиев // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – №5. – С.21-25.
27. Деркач И.А. Значение кишечника в развитии уролитиаза "News of medicine and pharmacy" Гастроэнтерология (527) 2015, с. 33-37.

28. Деревянко Т.И., Бобровский Р.Н., Романенко Е.С. К вопросу профилактики оксалатно-кальциевого уролитиаза, ББК 5 (235.7), А43, 84, 2015.
29. Дзеранов Н. К. Клинико-лабораторные показатели у пациентов с мочекаменной болезнью при наличии и отсутствии первичного гиперпаратиреоза // [Урология. - 2013. - № 6. - С. 14-18](#)
30. Дисметаболические нефропатии у детей: диагностика и лечение (руководство для врачей). - М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2007, 80 с.
31. Дзюрак В.С. Патофізіологія цитратів та їх роль у виникненні каменів у сечових шляхах / Крикун А.С., Когут В.В., Бойко А.І. // Здоровье мужчины.- 2006.- № 3.- С. 98-107.
32. Дутов В. В. Особенности чрескожной нефролитотрипсии у пациентов с мочекаменной болезнью единственной почки // [Урология. - 2015. - № 2. - С. 52-55](#)
33. [Егшатын Л. В.](#) Кальциурия – метаболический маркер различных состояний и заболеваний / Л. В. Егшатын, Н. Г. Мокрышева // [Урология. - 2017. - № 5. - С. 132-138.](#)
34. Жариков А.Ю. Механизмы формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе // Нефрология. – 2009. – № 4. – С. 37–50.
35. Зефилов Н.С. // Химическая энциклопедия. — М.: Большая Российская Энциклопедия. — т.3 - 1998. — 783 с.
36. Зоркин С.Н. Фракционная экскреция натрия и экскреция литогенных факторов у детей с уролитиазом / А.Н.Цыгин, А.М.Мазо, А.И.Акопян // Бюллетень мед.конф. – 2011. – Том.1№3 – с.63-72.
37. Иванов-Тюрин В.Г. Лечение камней мочеточника при помощи эндовидеохирургической уретеролитотомии / В.Г. Иванов-Тюрин, С.Х. Аль-Шукри // Нефрология. – 2010. - №3. – С.49-51.

38. [Имамвердиев, С. Б.](#) Возможность влияния эпидемиологических факторов риска при формировании мочекаменной болезни / С. Б. Имамвердиев, Р. Т. Гусейн-заде // [Терапевтический архив. - 2016. - Т. 88, № 3. - С. 68-72.](#)
39. Кабак Ю.А. Взаємозв'язок антиоксидантного статусу зі станом метаболізму щавелевої кислоти у хворих на рецидивний уролітіаз // Одеський медичний журнал. – 2010. - №4(120). – С.89-93.
40. Кайдашев И.П. Эволюция понятия «метаболический синдром» и его современное значение // Укр. мед. часопис. – 2012. – No 2 (88) III–IV. – С. 12–14.
41. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Метаболический синдром и уролитиаз (лит.обзор), 3,16,33-40,2011, Альфамед.
42. Камалов, А. А., Низов, А. Н., Охоботов, Д. А. Роль бляшек Рэндалла в патогенезе рецидивирующего уролитиаза. *Урология*, 5 (2017), 145–148.
43. Капсаргин Ф.П. Наш опыт использования мини-доступа в лечении камней почек / Ф.П. Капсаргин, Л.В.Кочетова // Сибирский медицинский журнал (г.Иркутск). – 2009. – Т.91,№8. – С.155-158.
44. [Коган М. И.](#) Эффективность дистанционной ударно-волновой литотрипсии при камнях проксимального отдела мочеточника / М. И. Коган, И. И. Белоусов, А. М. Яссине // [Урология. - 2017. - № 5. - С. 5-8](#)
45. Комяков Б.К. Ретроперитонеоскопическая уретеролитотомия / Б.К. Комяков, .Г. Гулиев, М.Ю. Алексеев // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – №6. – С.32-35.
46. Коровина Н.А. Дисметаболические нефропатии у детей / И.Н.Захарова, Л.П.Гаврюшова (и др.) // Consilium medicum. – 2009. – Т.11, №7. – С.29-41.

- 47.Костєв Ф.І. Птогенетичне обґрунтування застосування антиоксидантного препарату α -токоферолу ацетату у комплексній профілактиці рецидивного уролітіазу / Ф.І. Костєв, Ю.А. Кабак // Інтегративна антропологія. – 2010. - №1 (15). – С.65-70.
- 48.Крючков И.А., Чехонацкая М.Л., Россоловский А.Н., Бобылев Д.А. Мочекаменная болезнь : этиология и диагностика (обзор литературы), Бюллетень медицинских конференций, 6,2, 517-522, 2017, Наука инновации.
- 49.Кузьмин М. Д. Видовая структура микроорганизмов, выделенных из мочи при мочекаменной болезни // [Урология. - 2017. - № 4. - С. 18-21](#)
- 50.Кустов А. В Минералогический состав камней, факторы риска и метаболические нарушения у пациентов с кальций-оксалатным уrolитиазом // [Урология. - 2017. - № 4. - С. 22-26](#)
- 51.Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство / Н.А. Лопаткин // М., 2009. – С.610-636.
- 52.[Мамедов Э. А.](#) Осложнения контактной уретеролитотрипсии / Э. А. Мамедов, В. В. Дутов, В. В. Базаев // [Урология. - 2017. - № 4. - С. 113-119](#)
- 53.Мартов А.Г. Лечение крупных камней верхней трети мочеточника с помощью трансуретральной контактной пневматической уретеролитотрипсии / А.Ю. Гордиенко, Д.В.Ергаков, А.В.Борисик // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи. – 2011. - №4. – С.144-154.
- 54.[Мартов А. Г.](#) Ультраминиперкутанная нефролитотрипсия в лечении камней почек / А. Г. Мартов, С. В. Дутов, А. С. Андронов // [Урология. - 2016. - № 2. - С. 82-88](#)

55. [Мартынов А. Г.](#) Чрескожная пункционная нефролитотрипсия у больных с подковообразной почкой / А. Г. Мартынов, М. Ф. Джафарзаде, С. В. Дутов // [Урология. - 2012. - № 1. - С. 64-67](#)
56. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010 році. – К.:МОЗ України, 2011. – 104 с.
57. Павлов В. Н. Дистанционная литотрипсия: достоинства, недостатки и перспективы // [Урология. - 2016. - № 4. - С. 122-126](#)
58. Паронников М.В. Метафилактика мочекаменной болезни при метаболическом синдроме, 2014, СПб.
59. Паронников М.В. Диагностика метаболических нарушений у больных с мочекаменной болезнью / Протошак В.В. // Материалы пленума правления Российского общества урологов, 7-9 сентября 2011 г. Москва, 2011. С. 369-370.
60. [Пархоменко О. В.](#) Коралловидный нефролитиаз, осложненный абсцессом почки, гнойным паранефритом, с последующими отдаленными осложнениями // [Урология. - 2013. - № 1. - С. 97-98 : 3](#) - (Заметки из практики). - Библиогр.: с. 98.
61. Пасечников С.П. Сечокам'яна хвороба в аспекті госпіталізованої захворюваності / С.П. Пасечников, Н.О.Сайдакова, Л.М.Старцева (та ін.) // Урологія. – 2009. - №3. – С.5-16.
62. Пасечников С.П. Современные аспекты цитратной терапии при мочекаменной болезни. Опыт применения препарата Уралит-У / М.В. Митченко // Здоровье мужчины, - №3, - 2007, - С.109-113.
63. Підмурняк О.О. Оцінка якості життя пацієнтів при малоінвазивних урологічних операціях // Клін.анатомія опер.хірургія. – 2012. – Т.11 – С.120-123.
64. Платонова Д. В. Лазерная литотрипсия // [Урология. - 2015. - № 6. - С. 116-121 : табл.](#) - (Обзоры литературы). - Библиогр.: с. 120-121 (41 назв.)

- 65.Ревякин В.И. Метод устранения осложнений, сопровождающих литоэкстракцию и литотрипсию / С.Г.Гартнев, В.С.Прокушев, К.В.Ваисленко // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – №6. – С.14-16.
- 66.Рипан Р., Четяну И. Неорганическая химия. Химия металлов. — М.: Мир, 1971. — Т. 1. — 561 с.
- 67.Рывкин Ф.Ю Контактная лазерная литотрипсия – эффективный малотравматичный метод лечения мочекаменной болезни при камнях почки, мочеточника и мочевого пузыря / С.Х. Аль-Шукри, А.Н.Селиванов, С.А. Будылев // Вестн.хир.им.и.И.Грекова – 2010. – Т.169,№5. – С.71-73.
- 68.Синьков А. В Распространенность и факторы риска нефролитиаза у лиц молодого возраста, проживающих в сельской местности [Урология. - 2017. - № 2. - С. 71-75](#)
- 69.Спасов А. А. Эффективность некоторых солей магния при нефролитиазе, вызванном введением натрия оксалата и целекоксиба // Урология. - 2013. - № 1. - С. 29-34
- 70.Спиридоненко В.В. Метафілактика уролітіазу в осіб із єдиною ниркою після малоінвазивних втручань / Гурженко А.Ю., Мороз О.Л. // Здоровье мужчины. – 2015. – № 2 (53). – С. 118–125.
- 71.Справочник химика / Редкол.: Никольский Б.П. и др.. — 3-е изд., испр. — Л.: Химия, 1971. — Т. 2. — 1168 с.
- 72.Сулейманов С. И. Роль инфекционного фактора в патогенезе мочекаменной болезни // [Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - № 7. - С. 18-23](#)
- 73.Тарасенко А. И. Биомаркеры повреждения почек при контактной уретеролитотрипсии // [Урология. - 2017. - № 5. - С. 75-79](#)
- 74.Тодорович О. Лапароскопическая и ретроперитонеоскопическая резекция почки / Э.Галямов, Н.Забродина и др. // Урология. – 2011. - №3. – С.43-47.

- 75.Флюнт В.Р. Термінові ефекти біоактивної води Нафтуса на літогенність сечі та деякі показники електролітного обміну у хворих на оксалатний уролітіа / Ковальчук Г.Я., Флюнт І.С. та ін. // Медична гідрологія та реабілітація.-2007.-5,№4.- С. 30-33.
- 76.Флюнт В.Р. Зв'язки Са/Mg-коефіцієнта літогенності сечі з деякими показниками обміну електролітів у пацієнтів курорту / І.С. Флюнт, Л.Г. Бариляк, Г.Г. Пісков, О.Р. Янчій // Трускавець Медична гідрологія та реабілітаціяю. – 2013. – 11,№3. –С.43-49.
- 77.Черепанова Е.В. Факторы риска развития мочекаменной болезни у детей (обзор литературы) / Е.В.Черепанов, Н.К.Дзеранов // Consilium medicum. – 2009. - №7. – С.23-28.
- 78.Черненко В.В. Сучасні підходи до про- та метафілактики сечокам'яної хвороби / Штільвасер Л.М., Желтовська Н.І. // Урологія.- 2005.- № 4.- С. 5-11.
- 79.Шестаев А.Ю. Метафилактика оксалатного уrolитиаза у больных с метаболическим синдромом / Паронников М.В., Протошак В.В., и соавт. // Эксперим. и клин. урология. – 2014. – No 3. – С. 123–127.
- 80.Шкодкин С. В. Геморрагические осложнения перкутанной хирургии нефролитиаза [Текст] // [Урология. - 2017. - № 5. - С. 80-85](#) - Библиогр.: с. 84-85
81. [Ярошенко, И. С.](#) Определение маркеров мочекаменной болезни / И.С.Ярошенко, Л. А. Карцова // [Журнал аналитической химии. - 2015. - Т. 70, № 5. - С. 483-489](#)
- 82.Aboumarzouk OM, Monga M, Kata SG, et al. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for stone >2: a systematic review and meta-analysis. J Endourol 2012 Oct; 26(10):1257-63.
- 83.Aboumarzouk OM, Kata SG, Keeley FX, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus ureteroscopic management for ureteric calculi. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5:CD006029.

84. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. // *Bio Med Res Int*. 2013. Vol. 2013. 21 p.
85. Agrawal V, Liu XJ, Campfield T, Romanelli J, Enrique Silva J, Braden GL. Calcium oxalate supersaturation increases early after Roux-en-Y gastric bypass. // *Surg Obes Relat Dis*. 2014. Vol. 10, N 1. P. 88-94.
86. Andonian S, Scoffone CM, Louie MK, et al. Does imaging modality used for percutaneous renal access make a difference? A matched case analysis. *J Endourol* 2013 Jan; 27(1):24-8.
87. Albanis S, Ather HM, Paratsoris AG, et al. Inversion, hydration and diuresis during extracorporeal shock wave lithotripsy: does it improve the stone-free rate for lower pole stone clearance? *Urol Int* 2009; 83(2):211-6.
88. Alexander T.R. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study / T. R. Alexander, B.R. Hemmelgarn, N. Wiebe, et al. // *BMJ*. – 2012. – V.345: e5287.
89. Al-Hunayan A, Khalil M, Hassabo M, et al. Management of solitary renal pelvic stone: laparoscopic retroperitoneal pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2011 Jan; 25(6): 975-8.
90. Al-Sayyad A. Laparoscopic transperitoneal ureterolithotomy for large ureteric stones / A. Al-Sayyad // *Urol Ann*. – 2012. Vol. 4 (1). – P. 34-37.
91. Altunrende F, Tefekli A, Stein RJ, Autorino R, Yuruk E, Laydner H. et al. Clinically insignificant residual fragment after percutaneous nephrolithotomy: medium-term follow –up. *J Endourol*. 2011; 25(6): 941-5.
92. Arafa M.A. Study of quality of life and its detrminants in patients after urinary stone fragmentation / M.A. Arafa, D.M. Rabah // *Health Qual Life Outcomes*. – 2010. – Vol. 8. – P. 119.
93. Argyropoulos AN, Tolley DA. Evaluation of outcome following lithotripsy. *Curr Opin Urol* 2010 Mar; 20(2): 154-8.

94. Assimos, D.G., Holms, R.P. (2000) Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol.Clin. North Am.* 27: 255-268
95. Ather MH, Shrestha B, Mehmood A. Does ureteral stenting prior to shock wave lithotripsy influence the need for intervention in steinstrasse and related complications? *Urol Int* 2009; 83(2): 222-5.
96. Avizatos G, Skolarikos A. Is there still a role for open surgery in the management of renal stones? *Curr Opin Urol* 2006 Mar; 16(2): 106-11.
97. Barnella S.R. Medical management of renal stone / S.R.Barnela, S.S.Soni, S.S.Saboo, A.S.Bhansali // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol.16(2). – P. 236-239.
98. Baumann J.M. New pathophysiological aspects of growth and prevention of kidney stones / J.M. Baumann, B.Affolter // *Adv Urol.* – 2012. – V.2012: A. 175843.
99. Baumann J.M, Affolter B., Caprez U., Clivaz C., GKck Z., Weber R. Stabilization of calcium oxalate suspension by urinary macromolecules, probably an efficient protection from stone formation // *Urol Int.* 2007. Vol. 79, № 3. P. 267-272.
100. Baumann J.M., Affolter B., Meyer R. Crystal sedimentation and stone formation // *Urol Res.* 2010. Vol. 38, № 1. P.21-27.
101. Borch Johnsen K., Wareham N. The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia*, 2010. 4 (53): 597–599.
102. Beck B.B. Is there a genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1? B.B.Beck, B.Hope // *Kidney Int.* – 2006, Sep. – Vol. 70 (6). – P.984-986.
103. Bergsland KJ, Zisman AL, Asplin JR, Worcester EM, Coe FL. Evidence for net renal tubule oxalate secretion in patients with calcium kidney stone. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011; 300(2):F311-8.

104. Bhat S. Tissue differences in the expression of mutations and polymorphisms in the GRHPR gene and implication for diagnosis of primary hyperoxaluria type II / S.Bhat, E.L.Williams, G. Rumsby // Clin. Chem. – 2005, Dec. – Vol.51 (12). – P.2423-2425.
105. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, et al. Primary hyperparathyroidism: New concept in clinical, densitometric and biochemical features. J Intern Med 2005 Jan; 257(1):6-17.
106. Binbay M, Tepeler A, Singh A, et al. Evaluation of pneumatic versus holmium: YAG laser lithotripsy for impacted ureteral stones. Int Urol Nephrol 2011 Dec; 43(4):989-95.
107. Bobrowski AE, Langman CB. The primary hyperoxalurias. Semin Nephrol 2008 Mar; 28(2):152-62.
108. Bobrowski AE, Langman CB. Hyperoxaluria and systematic oxalosis: current therapy and future directions. Expert Opin Pharmacother 2006 Oct; 7(14): 1887-96.
109. Bolland MJ, Grey AB, Orr-Walker BJ, et al. Prospective 10-year study of postmenopausal women with asymptomatic primary hyperparathyroidism. N Z Med J 2008 Jul; 121 (1277): 18-29.
110. Bonny O, Rubin A, Huang CL, Frawley WH, Pak CY, Moe OW. Mechanism of urinary calcium regulation by urinary magnesium and pH. Am Soc Nephrol 2008;19(8):1530-7. doi: 10.1681/ASN.2007091038.
111. Borghi, L., Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria / Schianchi, T., Meschi, T., Guerra, A., Allegri, F., Maggiore, U., Novarini, A. // (2002). N.Engl. J.Med. 346: 77-84
Coe F.L. Three pathways for human kidney stone formation / F.L. Coe, A.P.Evan, E.M Worcester, J.E Lingeman // Urol Res. – 2010. – Vol.38(3). – P.147160.

112. Chang CH, Wang CJ, Huang SW. Totally tubeless percutaneous nephrolithotomy: a prospective randomized controlled study. *Urol Res* 2011 Dec; 39(6): 459-65.
113. Cho S.T., Jung S.I., Myung S.C., Kim T.H. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition // *Int. J. of Urol.* – 2013. – No 20. – P. 208–213.
114. Cochat P, Liutkus A, Fargue S, et al. Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! *Pediatr Nephrol* 2006 Aug; 21(8): 1075-81.
115. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005 Oct; 115(10): 2598-608.
116. Coe FL, Evan AP, Lingeman JE, et al. Plaque and deposits in 9 human stone diseases. *Urol Res.* 2010; 38:239-47.
117. Coe FL, Evan A, Worcester E. Pathophysiology-based treatment of idiopathic calcium kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):2083-92. doi: 10.2215/CJN.11321210.
118. Colter-Mackie MB, White CT, Hurley RM, Chew BH, Lange D. Primary Hyperoxaluria Type 1. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews*.
119. Cook AF, Grover PK, Ryall RL. Face-specific binding of prothrombin fragment 1 and human serum albumin to inorganic and urinary calcium oxalate monohydrate crystals. // *BJU Int.* 2009. Vol. 103, N 6. P. 826-835.
120. Coulter-Mackie M. B. 4-Hydroxyproline metabolism and glyoxylate production: a target for substrate depletion in primary hyperoxaluria? / M.B.Coulter-Mackie // *Kidney Int.* – 2006, Dec. – Vol.70 (11). – P.1891-1893.

121. Curhan GC, Taylor EN — 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008;73(4):489-96. DOI: 10.1038/sj.ki.5002708.
122. Curhan, G.C., Willett, W.C, Knight, E.L., Stampfer, M.J. (2004) Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women. *Arch. Intern. Med.* 164: 885-891.
123. Cury D.B. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community/D.B. Cury, A.C. Moss, N. Schor// *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* — 2013, Jul 29. — № 6. — P. 13942.
124. DasGupta R. Kidney stones / R. Das Gupta, J. Glass, J.Olsburgh // *Clin Evid.* – 2009. – V.2009: A.2003.
125. Dehui L. Combined minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery for staghorn calculi in patients with solitary kidney / L. Dehui, H. Yongzhong, D. Yuping, L. Xun // *PloS One.* – 2012. – Vol. 7(10): P.150-159.
126. De Sio M, Autorino R, Quarto G, et al. Modified supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy for renal stone treatable with a single percutaneous access: a prospective randomized trial. *Eur Urol* 2008; 54(1): 196-202.
127. Deem S, Defade B, Modak A, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shock wave lithotripsy for moderate sized kidney stones. *Urology* 2011 Oct; 78(4):739-43.
128. Dickstein RJ, Kreshover JE, Babayan RK, et al. Is a safety wire necessary during routine flexible ureteroscopy? *J Endourol* 2010 Okt; 24(10): 1589-92.
129. El-Nahas AR, El-Assmy AM, Madbouly K, et al. Predictor of clinical significance of residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy for renal stones. *J Endourol* 2006 Nov; 20(11):870-4.

130. Evan A.P. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract / A.P.Evan // *Pediatr Nephrol.* – 2010. – Vol.25(5). – P. 831-841.
131. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL et al. Histopathology and surgical anatomy of patients with primary hyperparathyroidism and calcium phosphate stones. *Kidney Int* 2008 Jul; 74(2):223-9.
132. Evan A1, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. // *Kidney Int.* 2006 . Vol. 69, N 8. P. 1313-1318.
133. Ferraz RR, Marques NC, Froeder L, et al. Effects of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium breve* on urinary oxalate excretion in nephrolithiasis patients. *Urol Res.* 2009; 37(2):95-100.
134. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2009 Jul; 56(1):72-80.
135. Geavlete P. Ureteroscopy – an essential modern approach in upper urinary tract diagnosis and treatment / P.Geavlete, M.Jecu, B.Geavlete, et al. // *J Med Life.* – 2010. – Vol.15. – 3(2). – P.193 – 199.
136. Ghoneim IA, El-Ghoneimy MN, El-Naggar AE, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in impacted upper ureteral stones: a prospective randomized comparison between stented and non-stented techniques. *Urology* 2010 Jan; 75(1):45-50.
137. Giardina S. In vitro anti-inflammatory activity of selected oxalatedegrading probiotic bacteria: potential applications in the prevention and treatment of hyperoxaluria / S. Giardina, C. Scilironi, A. Michelotti [et al.]// *J. Food Sci.* — 2014, Mar. — № 79(3). — M384-90.

138. Giedelman C, Arriaga J, Carmona O, et al. Laparoscopic anatrophic nephrolithotomy: developments of the technique in the era of minimally invasive surgery. *J Endourol* 2012 May; 26(5):444-50.
139. Gnanandarajah JS, Abrahante JE, Lulich JP, Murtaugh MP. Presence of *Oxalobacter formigenes* in the intestinal tract is associated with the absence of calcium oxalate urolith formation in dogs. // *Urol Res*. 2012. Vol. 113, N 4. P. 745–756.
140. Grases F. Renal papillary calcification and the development of calcium oxalate monohydrate papillary renal calculi: a case series study / F.Grases, A. Costa-Bauza, R.M.Prieto // *BMC Urol.* – 2013. – Vol.13. – P.14.
141. Gupta PK. Is the holmium: YAG laser the best intracorporeal lithotripter for the ureter? A 3-year retrospective study. *J Endourol* 2007 Mar; 21(3):305-9.
142. Handa RK, Bailey MR, Paun M, et al. Pretreatment with low-energy shock wave induces renal vasoconstriction during standard shock wave lithotripsy (SWL): a treatment protocol know to reduce SWL-induced renal injury. *BJU Int* 2009 May; 103(9): 1270-4.
143. Hatch M, Free RW. The role and mechanisms of intestinal oxalate transport in oxalate homeostasis. *Semin Nephrol.* 2008; 28(2):143-51.
144. Hatch M, Cornelius J, Allison M, et al. *Oxalobacter* sp. Reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int.* 2006; 69(4):691-8.
145. Helvaci M.R. Irritable bowel syndrome and chronic gastritis, hemorrhoid, urolithiasis / M.R. Helvaci, M.C. Algin, H. Kaya // *Eurasian J. Med.* — 2009, Dec. — № 41(3). — P. 158-61.
146. Heller, H.J., Zerwekh, J.E., Gottschalk, F.A, Pak, C.Y.C. (2007) Reduced bone formation and relatively increased bone resorption in absorptive hypercalciuria. *Kidney Int.* 71: 808-815.

147. Hesse, A. (2009) Urinary stones. In Lang, F. (ed) Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease, vol. 3. Berlin, Springer, pp.2144-2147.
148. Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R, et al. Urinary stones, diagnosis, treatment and prevention of recurrence, 3rd edn. Basel, S.Karger AG, 2009. ISBN 978-3-8055-9149-2.
149. Hollingsworth, J.M., Rogers, N.A., Kaufman, S.R., Bradford, T.J., Saint, S., Wie, J.T., Hollenbeck, B.K. (2006) Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 368: 1171-1179.
150. Honeck P, Wendt-Nordahl G, Krombach P, et al. Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center. *J Endourol* 2009 Jul; 23(7): 1209-12.
151. Honey RJ, Ray AA, Ghiculete D, et al. Shock wave lithotripsy: a randomized, double-blind trial to compare immediate versus delayed voltage escalation. *Urology* 2010 Jan; 75(1): 38-43.
152. Hong YK, Park DS. Ureteroscopic lithotripsy using Swiss Lithoclast for treatment of ureteral calculi; 12-years experience. *J Korean Med Sci* 2009 Aug; 24(4):690-4.
153. Hoop, B., Beck, B., Gatter, N., von Unruh, G., Tischer, A., Hesse, A., Laube, N., Kaul, P., Sidhu, H. (2006) Oxalobacter formigenes: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 70: 1305-1311.
154. Hoppe, B., Hesse, A. (2009) Primary hyperoxalurias. In Lang, F. (ed): Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease, vol. 2. Berlin, Springer, pp. 917-919.
155. Hoppe, B., Leumann, E., von Unruh, G., Laube, N., Hesse, A. (2003) Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria. *Front. Biosci.* 8: e437-e443.

156. Hoppe, B., Milliner, D., Leumann, E. (2008) Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood. In Geary, D., Schaefer, F. (eds): Comprehensive Pediatric Nephrology. Philadelphia, Mosby/Elsevier, pp.499-525.
157. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009 Jun; 75(12): 1264-71.
158. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010 Mar; 25(3):403-13.
159. Hope B. Oxalobacter formigenes: a potential tool for the treatment of primary hyper-oxaluria type 1 / B.Hope, B.Bleck, N.Gatter (et al.) // *Kidney Int.* – 2006, Oct. – Vol. 70(7). – P.1305-1311.
160. Hoppe B, Dittlich K, Fehrenbach H, Plum G, Beck BB. Reduction of plasma oxalate levels by oral application of Oxalobacter formigenes in 2 patients with infantile oxalosis. // *Am J Kidney Dis.* 2011. Vol. 58. P. 453-455.
161. Hruza M, Zuazu JR, Goezen AS, et al. Laparoscopic and open stone surgery. *Arch ital. Urol Androl* 2010 Mar; 82(1):64-71.
162. Huang Z. Chinese minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for intrarenal stones in patients with solitary kidney: a single-center experience / Z.Huang, F.Fu, Z.Zhong, et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7(7). – P.71-75.
163. Hussain M, Archer P, Penev B, et al. Redefining the limits of flexible ureterorenoscopy. *J Endourol* 2011 Jan; 25(1):45-9.
164. Istanbuluoglu MO, Ozturk B, Gonen M, et al. Effectiveness of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy in selected patients: a prospective randomized study. *Int Urol Nephrol* 2009; 41(3): 541-5.

165. Jessen JP, Honeck P, Knoll T, et al. Percutaneous nephrolithotomy under combined sonographic/radiologic guided puncture: results of a learning curve using the modified Clavien grading system. *World J Urol* 2013 Jan 3.
166. John TT, Razdan S. Adjunctive tamsulosin improves stone free rate after ureteroscopic lithotripsy of large renal and ureteric calculi: a prospective randomized study. *Urology* 2010 May; 75(5):1040-2.
167. Lai D. Combined minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery for staghorn calculi in patients with solitary kidney / D.Lai, Y.He, Y.Dai, X.Li // *PloS One*. – 2012. – Vol.7(10). – P.114-116.
168. Kang DE, Maloney MM, Haleblan GE, et al. Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2007 May; 177(5): 1785-8; discussion 1788-9.
169. Kavanagh JP, Laube N. Why does the Bonn Risk Index discriminate between calcium oxalate stone formers and healthy controls? *J Urol* 2006 Feb; 175(2): 766-70.
170. Kawahara T. Effectiveness of ureteroscopy-assisted retrograde nephrostomy (UARN) for percutaneous nephrolithotomy (PCNL) / T.Kawahara, H.Ito, H.Terao, et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(12). - - P.126-131.
171. Khaladkar S, Mobi J, Bhansali M, et al. Which is the best option to treat large (>1.5 cm) midureteric calculi? *J laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009 Aug; 19(4): 501-4.
172. Kim TB, Park HK, Lee KY, et al. Life-threatening complication after extracorporeal shock wave lithotripsy for a renal stone: a hepatic subcapsular hematoma. *Korean J Urol* 2010 Mar; 51(3): 212-5.

173. Kiry-luk K. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens / K. Kiry-luk, Y. Li, F. Scolari [et al.] // Nat. Genet. — 2014, Nov. — № 46(11). — P. 1187-96.
174. Knoll T, Wezel F, Michel MS, et al. Do patients benefit from miniaturized tubeless percutaneous nephrolithotomy? A comparative prospective study. J Endourol 2010Jul; 24(7): 1075-9.
175. Knoll T. Epidemiology, pathogenesis and pathophysiology of urolithiasis. // Eur Urol Suppl. 2010. Vol. 9. P. 802–806.
176. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. J Urol 2011;185(4):1304-1311; DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.073.
177. Knudsen B, Miyaoka R, Shah K, et al. Durability of the next-generation flexible fiberoptic ureteroscopes; a randomized prospective multi-institutional clinical trial. Urology 2010; 75(3):534-8.
178. Krambeck AE, LeRoy AJ, Patterson DE, Gettman MT. Long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy compared to shock wave lithotripsy and conservative management. J Urol. 2008; 179(6): 2233-7.
179. Lamb AD, Vowler SL, Johnston R, et al. Meta-analysis showing the beneficial effect of α -blockers on ureteric stent discomfort. BJU Int 2011 Dec; 108(11):1894-902.
180. Lange JN, Wood KD, Wong H, Otto R, Mufarrij PW, Knight J, Akpinar H, Holmes RP, Assimos DG. Sensitivity of human strains of *Oxalobacter formigenes* to commonly prescribed antibiotics. // Urol. 2012. Vol. 79, N 6. P. 1286-1289.
181. Laube N, Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Straub M. Calcium oxalate stone formation risk—a case of disturbed relative concentrations of urinary components. // Clin Chem Lab Med. 2008. Vol. 46. P. 1134–1139.

182. Lee MC, Bariol SV. Changes in upper urinary tract stone composition in Australia over the past 30 years. // BJU Int. 2013. Vol. 112, Suppl 2. P. 65-68.
183. Liebman M. Probiotics and other key determinants of dietary oxalate absorption / M. Liebman, I.A. Al-Wahsh // Adv. Nutr. — 2011, May. — № 2(3). — P. 254-60.
184. Lieske JC, Tremaine WJ, De Simone C, et al. Diet, but not oral probiotics, effectively reduces urinary oxalate excretion and calcium oxalate supersaturation. Kidney Int. 2010; 78(11):1178-85.
185. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. // Pediatr Nephrol. 2010. Vol. 25, N 1 P. 49–59.
186. Lopes Neto AC, Korkes F, Silva JL 2nd, et al. Prospective randomized study of treatment of large proximal ureteral stones: extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureterolithotripsy versus laparoscopy. J Urol 2012 Jan; 187(1): 164-8.
187. Lucio J 2nd, Korkes F, Lopes-Neto AC, et al. Steinstrasse predictive factors and outcomes after extracorporeal shockwave lithotripsy. Int Braz J Urol 2011 Jul-Aug; 37(4): 477-82.
188. Lynch MF, Anson KM, Patel U. percutaneous nephrostomy and ureteric stent insertion for acute renal deobstruction. Consensus based guidelines. Br J med surg urol 2008 nov; 1(3); 120-5.
189. Maiti A, Beckman MJ. Extracellular calcium is a direct effector of VDR levels in proximal tubule epithelial cells that counter-balances effects of PTH on renal Vitamin D metabolism. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007; 103(3-5):504-8.
190. Mansoor S, Habib A, Ghani F, Fatmi Z, Badruddin S, Siddiqui I, et al. Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. Clin Biochem. 2010; 43(18):1431-5.

191. Matlaga BR1, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. // J Urol. 2007. Vol. 177, N 1. P. 31-38
192. Maxwell AP. Genetic renal abnormalities. Medicine 2007; 35(7):386-92.
193. Mazzaglia PJ, Berber E, Kovach A, Milas M, Esselstyn C, Siperstein AE. The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. Arch Surg. 2008; 143(3):260-6.
194. Meneke E. Celiac disease in children with urolithiasis / E. Meneke, M.A. Selimoglu, I. Temel [et al.]// Turk. J. Pediatr. — 2012, Jul-Aug. — № 54(4). — P. 382-6.
195. Miller N.L. Management of kidney stones / N.L.Miller, J.E.Lingman // BMJ. – 2007. – Vol.334(7591). – P.468-472.
196. Miller NL, William JC, Evan AP, et al. In idiopathic calcium oxalate stone formers, unattached stones show evidence of having originated as attached stones on Randalls plaque. BJU Int. 2009; 105: 242-5. Mishra S, Sharma R, Garg C, et al. Prospective comparative study of miniperc and standart PNL for treatment of 1 to 2 cm size renal stone. BJU Int 2011 Sep; 108(6): 896-9; discussion 899-900.
197. Milošević D1, Batinić D, Turudić D, Batinić D, Topalović-Grković M, Gradiški IP. Demographic characteristics and metabolic risk factors in Croatian children with urolithiasis. // Eur J Pediatr. 2014. Vol. 173, N 3. P. 353-359.
198. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, et al. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. Eur Urol 2012 Feb; 61(2):341-9.

199. Mohayddin N, Malik HA, Hussain M, et al. The outcome of extracorporeal shockwave lithotripsy for renal pelvic stone with and without JJ stent – a comparative study. *J Pak Med Assoc* 2009 Mar; 59(3): 142-6.
200. Moran M.E. Associated Systemic Diseases. *Bowel and Bones* / Stoller M.L., Meng M.V. // *Urinary Stone Disease*. — 2007, Humana Press Inc.
201. Morita N, Moriyama M, Miyazawa K, Tanaka T, Suzuki K. Evolution of strategy to measure urinary supersaturation. *Hinyokika Kyo* 2011;57(1):35-8.
202. Mukewar S. Risk factors for nephrolithiasis in patients with ileal pouches / S. Mukewar, P. Hall, B.A. Lashner [et al.]// *J. Crohn's Colitis*. — 2013, Feb. — № 7(1). — P. 70-8.
203. Musa AA. Use of double-J stents prior to extracorporeal shock wave lithotripsy is not beneficial: results of a prospective randomized study. *Int Urol Nephrol* 2008; 40(1): 19-22.
204. Naja V, Agarwal MM, Mandal AK, et al. Tamsulosin facilitates earlier clearance of stone fragments and reduces pain after shockwave lithotripsy for renal calculi; results from an open-label randomized study. *Urology* 2008 Nov; 72(5): 1006-11.
205. Netsch C, Herrera G, Gross AJ, Bach T. In vitro evaluation of Nitinol stone retrieval baskets for flexible ureteroscopy. *J Endourol*. 2011; 25(7): 1217-20.
206. Nicar MJ, Peterson R, Pak CY. Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1984 Mar; 131(3):430-3.

207. Oikonomou K. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease / K. Oikonomou, A. Kapsoritakis, T. Eleftheria-dis [et al.]// *Inflamm. Bowel Dis.* — 2011, Apr. — № 17(4). — P. 1034-45.
208. Okombo J, Liebman M. Probiotic-induced reduction of gastrointestinal oxalate absorption in healthy subjects. *Urol Res.* 2010; 38(3):169-78.
209. Ortiz-Alvarado O, Miyaoka R, Kriedberg C, et al. Pyridoxine and dietary counseling for the management of idiopathic hyperoxaluria in stone-forming patients. *Urology.* 2011; 77(5):1054-8.
210. Pais Jr VM, Holms RP, Assimos DG. Effect of dietary control of urinary uric acid excretion in calcium oxalate stone formers and non-stone-forming controls. *J Endourol.* 2007;21(2):232-5.
211. Pearle MS, Asplin JR, Coe FL, Rodgers A, Worcester EM. Medical management of urolithiasis. In: 2nd International consultation on Stone Disease, Denstedt J, Khory S. eds. Pp. 57-84. Health Publications 2008, ISBN 0-9546956-7-4.
212. Penningston KL, Nakada SY. Effect of dietary changes on urinary oxalate excretion and calcium oxalate supersaturation in patients with hyperoxaluric stone formation. *Urology.* 2009; 73(3):484-9.
213. Perinpam M, Ware EB, Smith JA, Turner ST, Kardia SL, Lieske JC. Effect of Demographics on Excretion of Key Urinary Factors Related to Kidney Stone Risk. *Urology* 2015;86(4):690-6. doi: 10.1016/j.urology.2015.07.012. Epub 2015 Jul 20.
214. Picozzi SC, Ricci C, Gaeta M, et al Urgent ureteroscopy as first-line treatment for ureteral stones: a meta-analysis of 681 patients. *Urol Res* 2012 Oct; 40(5): 581-6.

215. Prabhakar M. Retrograde ureteroscopic intrarenal surgery for large (1.6-3.5cm) upper ureteric/renal calculus. *Indian J Urol* 2010 Jan-Mar; 26(1):46-9.
216. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol* 2007 Dec; 52(6): 1610-31.
217. Raman JD, Bagrodia A, Bensalah K, Pearle MC, Lotan Y. Residual fragments after percutaneous nephrolithotomy: cost comparison of immediate second look flexible nephroscopy versus expectant management. *J Urol*. 2009; 183(1): 188-93.
218. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ, et al Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *J.Endourol* 2010 Feb; 24(2): 185-9.
219. Rebuck DA, Macejko A, Bhalani V, Ramos P, Nadler RB. The natural history of renal stone fragments following ureteroscopy. *Urology*. 2011; 77(3): 564-8.
220. Rendina D, De Filippo G, De Pascale F, Zampa G, Muscariello R, De Palma D, Ippolito R, Strazzullo P. The changing profile of patients with calcium nephrolithiasis and the ascendancy of overweight and obesity: a comparison of two patient series observed 25 years apart. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl 4):iv146-51. doi: 10.1093/ndt/gft076.
221. Riley JM, Kim H, Averch TD, Kim HJ. Effect of magnesium on calcium and oxalate ion binding. *J Endourol* 2013;27(12):1487-92. doi: 10.1089/ end.2013.0173.
222. Riley JM, Stearman L, Troxel S. Retrograde ureteroscopy for renal stones larger than 2.5 cm. *J Endourol* 2009 Sep; 23(9):1395-8.

223. Robertson WG. Potential role of fluctuations in the composition of renal tubular fluid through the nephron in the initiation of Randall's plugs and calcium oxalate crystalluria in a computer model of renal function. // Urolithiasis. 2014. Vol. 43, Suppl. 1. P. 93-107.
224. Romero V, Akpinar H, Assimos DG. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. // Rev Urol. 2010. Vol. 12, N 2/3. P. 86-96.
225. Rule A.D. Chronic kidney disease in kidney stone formers / A.D.Rule, A.E.Krambeck, J.C.Lieske // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011. – V. 6(8). – P. 2069-2075.
226. Rule A.D. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease / A.D.Rule, E.J.Bergstralh, L.J.Melton // Clin J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol.4(4). – P.804-811.
227. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones/K. Sakhaee// J. Nephrol. — 2014, Jun. — № 27(3). — P. 241-5.
228. Scales C.D. Prevalence of kidney stones in the United States / C.D.Scales, A.C.Smith, J.M. Hanley, C.S. Saigal // Eur Urol. – 2012. – V.62(1). – P.160-165.
229. Schnedler N. Burckhardt G, Burckhardt BC. Glyoxylate is substrate of the sulfate-oxalate exchanger, sat-1, and increases its expression in HtpG2 cells. J Hepatol. 2011; 54(3):513-20.
230. Shoag J, Tasian GE, Goldfarb DS, Eisner BH. The New Epidemiology of Nephrolithiasis. Adv in Chronic Kidney Dis Vol 22, No 4 (July), 2015: pp 273-278. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.04.004.
231. Shoag J., Halpern J., Goldfarb D.S., Eisner B.H. Risk of chronic and end stage kidney disease in patients with nephrolithiasis // J. Urol. – 2014. – V. 192 (5). – P. 1440–1445.

232. Siva S, Barrack ER, Reddy GP, Thamilselvan V, Thamilselvan S, Menon M, Bhandari M. A critical analysis of the role of gut *Oxalobacter formigenes* in oxalate stone disease. // BJU Int. 2009. Vol. 103, N 1. P. 18-21.
233. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petrik A et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. Eur Urol 2015;67(4):750-63. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.029.
234. Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR. The effect of shock wave rate on the outcome of shock wave lithotripsy: a meta-analysis. J Urol 2008 Jan; 179(1): 194-7; discussion 7.
235. Siener, R., Glatz, S., Nicolay, C., Hesse, A. (2004). The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes. Res.* 12: 106-113
236. Siener, R., Hesse, A. (2009) Hypocitraturia. In Lang, F (ed): *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease*, vol. 2. Berlin, Springer, pp. 969-970.
237. Siener, R., Jahnen, A., Hesse, A. (2004) Influence of a mineral water rich in calcium, magnesium and bicarbonate on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallization. *Eur. J. Clin. Nutr.* 58: 270-276.
238. Siener R, Ebert D, Nicolay C, et al. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int* 2003 Mar; 63(3): 1037-43.
239. Singh I, Singh A, Mittal G. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: is it really less morbid? *J Endourol* 2008 Mar; 22(3): 427-34.
240. Sigh A, Alter HJ, Littlepage A. A systematic review of medical therapy to facilitate passage of ureteral calculi. *Ann Emerg Med* 2007 Nov; 50(5): 552-63.

241. Skolarikos A, Laguna MP, Alivizatos G, et al. The role active monitoring in urinary stones: a systematic review. *J Endourol* 2010 Jun; 24(6): 923-30.
242. Skolarikos A, Papatsoris AG, Albanis S, et al. Laparoscopic urinary stone surgery: an updated evidence based review. *Urol Res* 2010 Oct; 38(5):337-44.
243. Song T, Liao B, Zheng S, Wei Q. Meta-analysis of postoperatively stenting or in patients underwent ureteroscopic lithotripsy. *Urol Res* 2012 Feb; 40(1):67-77.
244. Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Sys Rev* 2009 Oct; 7(4): CD007044.
245. Tefekli A, Tepeler A, Akman T, et al. The comparison of laparoscopic pyelolithotomy and percutaneous nephrolithotomy in the treatment of solitary large renal pelvic stones. *Urol Res* 2012 Oct; 40(5): 549-55.
246. Tiselius, H.G., Alken, P., Buck, C., Gallucci, M., Knoll, T., Sarica, K., Nurk, C. (2008) Guidelines on Urolithiasis. Arnhem, European Association of Urology
247. Tiselius H.G. Metabolic risk-evaluation and prevention of recurrence in stone disease: does it make sense? *Urolithiasis* 2016;44(1):91-100. doi: 10.1007/s00240-015-0840-y.
248. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A , Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithi-asis — EAU,2015, URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf.
249. Turna B, Stein RJ, Smaldone MC, et al. Safety and efficacy of flexible ureterorenoscopy and holmium: YAG lithotripsy for intrarenal stones in anticoagulated cases. *J Urol* 2008 Apr; 179 (4): 1415-9.

250. Umekawa T, Tsuji H, Uemura H, Khan SR. Superoxide from NADPH oxidase as second messenger for the expression of osteopontin and monocyte chemoattractant protein – 1 in renal epithelial cells exposed to calcium oxalate crystals . BJU Int. 2009; 104(1):115-20.
251. Valvia JG, Scarpa RM, Duvdevani M, et al. Supine versus prone position during percutaneous nephrolithotomy: a report from the clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study. J Endourol 2011 Oct; 25(10): 1619-25.
252. Vernia P. Dietary calcium intake in patients with inflammatory bowel disease / P. Vernia, P. Loizos, I. Di Giuseppantonio [et al.] // J. Crohn's Colitis. — 2014, Apr 1. — № 8(4). — P. 312-7.
253. Von Unruh, G.E., Voss, S., Sauerbruch, T., Hesse, A. (2004) Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. J.Am. Soc. Nephrol. 15: 1567-1573.
254. Voss, S., Hesse, A., Zimmermann, D.J., Sauerbruch, T., von Unruh, G.E. (2006) Intestinal oxalate absorption is higher in idiopathic calcium oxalate stone formers then in healthy controls: measurements with the oxalate absorption test. J.Urol. 175: 1711-1715.
255. Wang Y, Hou J, Wen D, et al. Comparative analysis of upper ureteral stones (>15 mm) treated with retroperitoneoscopic ureterolithotomy and ureteroscopic pneumatic lithotripsy. Int Urol Nephrol 2010 Dec; 42(4):897-901.
256. Wang LJ, Zhang W, Qiu SR, Zachowicz WJ, Guan X, Tang R, Hoyer JR, De Yoreo JJ, Nancollas GH. Inhibition of calcium oxalate monohydrate crystallization by the combination of citrate and osteopontin. // J Cryst Growth. 2006. Vol. 291. P. 160–165.
257. Welch BJ, Graybeal D, Moe OW, et al. Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. Am J kidney Dis 2006 Okt; 48(4): 555-63.

258. Wendt-Nordahl G, Mut T, Krombach P, et al. Do new generation flexible ureterorenoscopes offer a higher treatment success than their predecessors? *Urol Res* 2011 Jun; 39(3):185-8.
259. Wen CC, Nakada SY. Treatment selection and outcomes: renal calculi. *Urol Clin North Am* 2007 Aug; 34(3): 409-19.
260. Wezel F, Mamoulakis C, Rioja J, et al. Two contemporary series of percutaneous tract dilation for percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 2009 Oct; 23(10): 1655-61.
261. Whitson JM, Stackhous GB, Stoller ML. Hyperoxaluria after modern bariatric surgery: case series and literature review. *Int Urol Nephrol* 2010 Jun; 42(2):369-74.
262. William EL, Acquaviva C, Amoroso A, et al. Primary hyperoxaluria type 1: update and additional mutation analysis of the AGXT gene. *Hum Mutat.* 2009; 30(6):910-7.
263. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28: 120-32.
264. Worcester EM. Pathophysiology and management of calcium stones. In *Urolithiasis Medical and Surgical Management* ed. By Pearle MS, Nakada SY. 2009 Informa UK pp: 75-92 ISBN – 13:9781891896880.
265. Yin K. Vitamin D and inflammatory diseases / K. Yin, D.K. Agrawal // *J. Inflamm. Res.* — 2014, May 29. — № 7. — P. 69-87.
266. Yu L, Jiang J, Zhang C, et al. Glyoxylate rather than ascorbate is an efficient precursor for oxalate biosynthesis in rice. *J Exp Bot.* 2010; 61(6): 1625-34.
267. Zanetti G, Paparella S, Trinchieri A, et al. Infections and urolithiasis: current clinical evidence in prophylaxis and antibiotic therapy. *Arch Ital Urol Androl* 2008 Mar; 80(1): 5-12.

268. Zhou L, Xuan Q, Wu B, et al. Retroperitoneal laparoscopic anatomic nephrolithotomy for large staghorn calculi. *Int J Urol* 2011 Feb; 18(2): 126-9.
269. Zhichao H. Chinese minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for intrarenal stones in patients with solitary kidney: a single-center experience / Zhichao H., F. Fajun, .Zhaohui et al. // *PloS One*. – 2012. – Vol. 7(7). – P.247-251.