

Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика
ДУ «Інститут урології НАМН України»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Купрін Дмитро Іванович

УДК: 616.007.21-003.7-02:616.379-008.64

ДИСЕРТАЦІЯ
СТАН НИРКОВИХ ФУНКЦІЙ У ОСІБ ІЗ СЕЧОКАМЯНОЮ ХВОРОБОЮ
ЄДИНОЇ НИРКИ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ
14.01.06 – урологія

Подається на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Науковий керівник:
Бойко Андрій Іванович,
кандидат медичних наук, доцент

Київ 2020

АНОТАЦІЯ

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

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

Дисертація присвячена вивченню порушень ниркових функцій, впливу їх на перебіг нефролітіазу у хворих з єдиною ниркою та супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Мета роботи полягала в покращенні якості надання допомоги цим пацієнтам шляхом удосконалення комплексної діагностики та схем лікування на основі вивчення особливостей функціонального стану нирки та окремих ланок патогенезу сечокам'яної хвороби (СКХ).

Для реалізації поставленої мети було розроблено спеціальний комплекс клініко-лабораторних та інструментальних методів націлених на вивчення функціонально-відновного стану єдиної нирки у пацієнтів із нефролітіазом та супутнім цукровим діабетом 2-го типу, досліджували показники метаболічного, мінерального та гормонального обмінів у цих хворих. Також вивчали фактори ризику несприятливого перебігу сечокам'яної хвороби у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2-го типу та визначали прогностичну значущість кожного фактору і оцінювали їх інформативну значущість.

Аналізуються особливості перебігу сечокам'яної хвороби у хворих з єдиною ниркою у порівнянні з однобічним нефролітіазом. Визначено, що у хворих на нефролітіаз єдиної нирки та однобічним процесом із супутнім цукровим діабетом 2-го типу, більша вираженість проявів метаболічного синдрому (МС), удвічі більша кількість випадків артеріальної гіпертензії (АГ) та загострення калькульозного пієлонефриту на тлі достовірно

тривалішого перебігу обох зазначених патологічних процесів. Встановлено, що у достовірної більшості пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки та супутнім цукровим діабетом 2-го типу спостерігалось зниження функції нирки, ніж за таких умов при однобічному процесі, виразнішими були й її зміни: середні значення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), показники ренографії, частішою була й гломерулярна гіперфільтрація, що є предиктором прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН).

Виявлено, що дефіцит вітаміну D спостерігався у достовірній більшості пацієнтів з нефролітіазом єдиної нирки, ніж однобічним та супутнім цукровим діабетом 2-го типу (67,7% та 42,6% відповідно). Встановлено обернений кореляційний зв'язок його концентрації із іонізованим кальцієм плазми ($r = -0,38$; $p < 0,01$), глюкозою крові ($r = -0,42$; $p < 0,001$) і прямий із ШКФ ($r = 0,51$; $p < 0,001$), простежені також вищі рівні паратгормону при дефіциті вітаміну D ($85,28 \pm 17,75$ проти $48,99 \pm 25,40$ пг/мл у хворих з нормальним його рівнем). Визначено, що у пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки та супутнім ЦД 2-го типу вірогідно вищою була концентрація паратгормону, ніж при однобічному процесі поєднаному із ЦД 2-го типу ($85,28 \pm 17,75$ проти $61,68 \pm 14,49$ пг/мл відповідно), що узгоджувалось із порушенням мінерального обміну – більш високими показниками концентрації іонізованого кальцію ($1,21 \pm 0,12$ проти $1,16 \pm 0,08$ ммоль/л, відповідно) та фосфору плазми крові ($1,05 \pm 0,25$ проти $0,96 \pm 0,09$ ммоль/л, відповідно), та разом підтверджує несприятливий перебіг захворювання у даної категорії.

Встановлено 20 факторів та 53 їх ознаки несприятливого перебігу нефролітіазу при супутньому ЦД 2-го типу (в межах обумовленого програмою обстеження), встановлені значення відносного ризику кожного, визначена інформативна значимість (в балах) найбільш вагомих, на основі чого обґрунтовано виділення трьох груп з межовими значеннями сумарної оцінки кількості наявних факторів, як інструменту для об'єктивізації

прийняття відповідних рішень щодо вибору лікування пацієнтів та моніторингу за його результатом.

Запропоновано персоніфікований підхід до вибору схеми лікування хворих на нефролітіаз єдиної нирки із супутнім ЦД 2-го типу, які удосконалені включенням до стандартних вітаміну D, пентоксифіліну та альфаліпоєвої кислоти, і доведено, що при їх дотриманні збільшилось ШКФ в середньому із $72,8 \pm 14,1$ до $85,7 \pm 19,5$ мл/хв.; ($p < 0,05$) і майже в 1,5 рази знизилась гіперекскреції оксалатів та на 25% – гіперурікемія.

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

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

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

Обґрунтовано принцип розподілу пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки та супутнім ЦД 2-го типу на три групи ризику, суть якого полягає у виявленні наявних факторів несприятливого перебігу поєднаної патології, що став основою запропонованої прогностичної таблиці, як інструменту об'єктивного підходу до персоніфікованого вибору тактики лікування і моніторингу за його ефективністю.

Обґрунтовано концепцію тактики ведення хворих із нефролітіазом єдиної нирки, які мають ЦД 2-го типу, базовими елементами якої стали уточнені

механізми розвитку характерних порушень перебігу поєднаних патологій, об'єктивізовані підходи їхнього виявлення та вибору оптимального варіанту удосконалених схем лікування, реалізація яких потребує міждисциплінарного підходу.

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

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

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

Обґрунтовано принцип розподілу пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки та супутнім ЦД 2-го типу на три групи ризику, суть якого полягає у виявленні наявних факторів несприятливого перебігу поєднаної патології, що став основою запропонованої прогностичної таблиці, як інструменту об'єктивного підходу до персоніфікованого вибору тактики лікування і моніторингу за його ефективністю.

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

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

ANNOTATION

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

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.06 - Urology. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education. - Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to the study of impaired renal function, their influence on the course of nephrolithiasis in patients with a solitary kidney and concomitant type 2 diabetes mellitus. The aim of the work was to improve the quality of care for these patients by improving the integrated diagnosis and treatment regimens based on the study of the functional state of the kidney and individual links in the pathogenesis of urolithiasis.

To achieve this goal, a special set of clinical, laboratory and instrumental methods was developed aimed at studying the functional and recovery state of a solitary kidney in patients with nephrolithiasis and associated type 2 diabetes mellitus, and studied metabolic, mineral and hormonal metabolism in these patients. The risk factors for the adverse course of urolithiasis in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus were also studied and the prognostic significance of each factor was determined and their informative significance was evaluated.

The features of the course of urolithiasis in patients with a solitary kidney are analyzed in comparison with unilateral nephrolithiasis. It was determined that in patients with solitary kidney nephrolithiasis and a one-sided process with concomitant type 2 diabetes mellitus, a greater manifestation of metabolic syndrome, twice as many cases of arterial hypertension and exacerbation of calculous pyelonephritis against the background of a significantly long course of

both of these pathological processes. It was found that in the vast majority of patients with solitary kidney nephrolithiasis and concomitant type 2 diabetes mellitus, a decrease in kidney function was observed than under such conditions in a unilateral process, its changes were also pronounced: average GFR, renography, and glomerular hyperfiltration was frequent that is a predictor of the progression of CKD.

It was revealed that vitamin D deficiency was observed in the majority of patients with nephrolithiasis of a single kidney than in unilateral and concomitant type 2 diabetes mellitus (67.7% and 42.6%, respectively). Revealed an inverse correlation of its concentration with ionized calcium plasma ($r = -0.38$; $p < 0.01$), blood glucose ($r = -0.42$; $p < 0.001$) and direct with GFR ($r = 0.51$; $p < 0.001$), high levels of parathyroid hormone were also traced with a deficiency of vitamin D (85.28 ± 17.75 versus 48.99 ± 25.40 pg / ml in patients with normal levels). It was found that in patients with nephrolithiasis of a single kidney and concomitant type 2 diabetes, the concentration of parathyroid hormone was higher than in a unilateral process against the background of type 2 diabetes (85.28 ± 17.75 versus 61.68 ± 14.49 pg/ml, respectively). This was also manifested by a violation of mineral metabolism - higher indicators of the concentration of ionized calcium (1.21 ± 0.12 versus 1.16 ± 0.08 mmol/l, respectively) and phosphorus in blood plasma (1.05 ± 0.25 versus 0.96 ± 0.09 mmol/ L, respectively), and together confirms the unfavorable course of the disease in this category.

It was found that vitamin D deficiency was observed in a significant majority of patients with solitary kidney nephrolithiasis than with unilateral and concomitant type 2 diabetes mellitus and an inverse correlation was established between its concentration and ionized plasma calcium, blood glucose and direct GFR, and high levels were also observed parathyroid hormone with vitamin D deficiency. It was found that in patients with solitary kidney nephrolithiasis and concomitant type 2 diabetes, the concentration of parathyroid hormone was significantly higher than with unilateral a process in conjunction with type 2 diabetes, which was consistent with a violation of mineral metabolism — higher

concentrations of ionized calcium and plasma phosphorus, together this confirms the adverse course of the disease in this category.

The risk factors and their signs (20 and 53) of the unfavorable course of nephrolithiasis with concomitant type 2 diabetes have been identified, the relative risks of each have been established, the informative significance (in points) of the most significant has been determined, on the basis of which it is justified to distinguish three groups with boundary values of the total score the number of available factors, as a tool for objectifying the adoption of appropriate decisions on the choice of tactics for treating patients and monitoring its outcome. A personalized approach to the choice of a treatment regimen for patients with nephrolithiasis of a single kidney and concomitant type 2 diabetes was proposed, improved by the inclusion of standard vitamin D, pentoxifylline and alfalipoic acid, and it was proved that when they were observed, GFR increased on average from $72.8 \pm 1, 4, 1$ up to 85.7 ± 19.5 ml / min.; ($P < 0.05$) and the hyperexcretion of oxalates decreased by almost 1.5 times and hyperuricemia decreased by 25%.

The scientific novelty of the dissertation research is determined by the following provisions. Scientific data on the study of individual links in the pathogenesis of nephrolithiasis in patients with concomitant type 2 diabetes, manifested in the form of metabolic and mineral metabolic disorders, which are more often and more clearly observed with a single kidney, is proved. The study of adverse factors in the course of nephrolithiasis in patients with concomitant type 2 diabetes was further developed, their informative significance was first determined in terms of the nature of the likely effect on the treatment outcome. The feasibility of expanding the standard complex of examination of patients with solitary kidney nephrolithiasis and concomitant type 2 diabetes mellitus, determination of concentrations of vitamin D, parathyroid hormone, and mandatory study of renal blood flow and endocrinologist's consultation for the identification of hyperparathyroidism is substantiated. The principle of the distribution of patients with solitary kidney nephrolithiasis and concomitant type 2 diabetes mellitus into risk groups as a tool for an objective approach to a differentiated choice of

treatment tactics and monitoring its effectiveness is justified. The necessity of an interdisciplinary approach in providing medical care to patients with solitary kidney nephrolithiasis who have type 2 diabetes is justified, mechanisms of interaction between urologists, endocrinologists when choosing drugs for complex drug therapy, its correction and tactics of treating hyperparathyroidism, as well as the timing and scope of examination in a dispensary are established supervision by family doctors.

This objectified informative assessment of the identified factors and their signs, which allowed us to reasonably identify three risk groups for the course of nephrolithiasis in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus, as a decision-making tool for the management of this contingent. An improved treatment regimen for patients with nephrolithiasis and concomitant type 2 diabetes mellitus has been substantiated, containing a sequence of actions and drug prescriptions in the context of various examination indicators and the process of which involves urologists, endocrinologists, general practitioners / family doctors.

The necessity of expanding a comprehensive examination of patients with nephrolithiasis and type 2 diabetes mellitus has been proved, by studying the concentration of vitamin D, the state of renal blood flow, the obligatory consultation of an endocrinologist in conditions of elevated levels of parathyroid hormone and impaired mineral metabolism.

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

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Возіанов СО, Бойко АІ, Губарь АО, Купрін ДІ, Мороз ОЛ, Леоненко АМ, Чумак НМ. Результати нефропротекції в осіб з уретеролітіазом єдиної нирки після контактної літотрипсії. Здоров'є людини. 2014;51(4):108-112.
2. Возіанов СО, Бойко АІ, Спиридоненко ВВ, Мороз ОЛ, Гурженко АЮ, Купрін ДІ, Шматюк ТІ, Чумак НМ. Оптимізація зменшення рецидивів

пієлонефриту у осіб з уретеролітіазом єдиної нирки після контактної літотрипсії. Урологія. 2015;73(2):30-39.

3. Купрін ДІ, Бобрик МІ, Комісаренко ЮІ. Оцінка фільтраційно-екскреторної функції єдиної нирки у пацієнтів із сечокам'яною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018; 14(4): 47-51.

4. Возіанов СА, Бойко АІ, Купрін ДІ. Анализ дефицита витамина D у пациентов с мочекаменной болезнью единственной почки. Вест. Кыргыз.-Рос. Славян. Ун-та. 2018;18(9): 27-32.

5. Возіанов СО, Бойко АІ, Купрін ДІ. Зміна вмісту вітаміну D у осіб з кальцій-оксалатним нефролітіазом єдиної нирки. Фізіологічний журнал. 2018;64(6): 85-90.

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

7. Бойко АІ, Купрін ДІ. Профілактика ускладнень у пацієнтів із сечокам'яною хворобою на тлі цукрового діабету 2 типу після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії та контактної уретеролітотрипсії. Здоровье мужчины. 2019; 68(1):35-38.

8. Купрін ДІ, Бойко АІ, Сайдакова НО, Губарь АО. Особливості перебігу сечокам'яної хвороби у хворих з єдиною ниркою та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Клінічна хірургія. 2019;86(5): 68-71.

9. Купрін ДІ, Возіанов СО, Сайдакова НО, Бойко АІ. Особливості загального стану хворих з поєднаною патологією – сечокам'яною хворобою єдиної нирки та цукровим діабетом 2-го типу. Конгрес асоціації урологів України: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – м. Київ, 13-15 червня 2019 р. Здоровье мужчины. 2019;68(1):100.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	13
ВСТУП.....	14
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ ЄДИНОЇ НИРКИ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ	22
1.1. Особливості перебігу сечокам'яної хвороби єдиної нирки і супутнім цукровим діабетом 2-го типу	22
1.2. Вплив цукрового діабету 2-го типу на перебіг нефролітіазу.....	34
1.3. Роль вітаміну D в патогенезі сечокам'яної хвороби.....	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	49
2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу.....	52
2.2. Методи дослідження.....	53
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ.....	58
3.1. Порівняльний аналіз результатів обстеження пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки та однобічним процесом із супутнім цукровим діабетом 2-го типу	58
3.2. Порівняльний аналіз результатів обстеження пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки із наявним та відсутнім супутнім цукровим діабетом 2-го типу	72
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРКИ ТА ЇЇ КРОВОТОКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕФРОЛІТІАЗОМ ТА СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ.....	82
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2- ГО ТИПУ.....	87

РОЗДІЛ 6. ФАКТОРИ РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ НЕФРОЛІТІАЗУ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА ЇХ ІНФОРМАТИВНА ЗНАЧИМІСТЬ.....	98
6.1. Виявлення факторів несприятливого перебігу нефролітіазу у хворих із супутнім цукровим діабетом 2-го типу з оцінкою їх ризику.....	98
6.2. Оцінка інформативної значущості факторів із обґрунтуванням груп несприятливого перебігу нефролітіазу	102
6.3. Обґрунтування удосконаленої схеми діагностики та лікування пацієнтів із нефролітіазом та супутнім цукровим діабетом 2-го типу	108
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	115
ВИСНОВКИ.....	129
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	132
ДОДАТКИ.....	150

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

HbA1c – глікозильований гемоглобін

RR – risk ratio (відносний ризик)

TGF-beta – трансформуючий ростовий фактор

VDR – рецептор вітаміну D

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

ДІ – довірчий інтервал

ДСРГ – динамічна реносцинтиграфія

ДХН – діабетична хвороба нирок

ЕНП – ефективний нирковий плазмообіг

ІМТ – індекс маси тіла

ЛЗ – лікарські засоби

ІР – інсулінорезистентність

МС – метаболічний синдром

НРАГ – непряма ренангіографія

ПТГ – паратиреоїдний гормон

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

РФП – радіо фармпрепарат

СК – сечова кислота

СКХ – сечокам'яна хвороба

ХХН – хронічна хвороба нирок

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ЦД – цукровий діабет

ВСТУП

Актуальність теми. Сечокам'яна хвороба є однією з найбільш поширених патологій сучасної урології, що має складну етіологію і патогенез [1]. За сучасними розуміннями, СКХ – це захворювання поліетіологічне, що виникає внаслідок порушень обмінних процесів в організмі і призводить до локальних змін в самій сечовивідній системі, та в результаті цих порушень формуванням зі складових частин сечі у нирках і/або сечовивідних шляхах конкрементів [2]. СКХ належить друге місце в структурі захворювань нирок і сечовивідних шляхів, третє серед причин смерті і четверте – серед причин інвалідизації внаслідок урологічних хвороб. СКХ реєструється у всіх країнах світу без виключень, до 12 % чоловіків та 6% жінок страждають від даного захворювання, і більшість з них – особи у працездатному віці. В Україні зростає кількість зареєстрованих хворих, у 2017 р. на обліку їх перебувало на 6,7% більше, ніж 10 років поспіль, і нараховувалось понад 260 тис. – 752,4 на 100 тис. дорослого населення, що складало 0,8% від загальної його чисельності [3]. За даними авторів, у 73% перебіг захворювання має рецидивуючий характер, практично у такої ж кількості ускладнюється пієлонефритом, що призводить до нефректомії [4]. Завдяки успіхам клінічної урології відсоток каменів нирки в її структурі зменшується з роками, проте залишається достатньо високою: 9,3% у 2017 р. проти 14,7% у 2008 році [3]. В таких випадках ситуація ускладнюється частотою порушення функціонального стану єдиної нирки, а також розвитком в ній пієлонефриту (47 – 89%) та нефролітіазу (12 – 50%) [5]. Останній нерідко виявляється вже через 1 – 4 роки після нефректомії, тобто в період функціональної реабілітації єдиної нирки [6]. Загрозливим стає стан пацієнтів за наявності у них цукрового діабету 2 типу, поширеність на який суттєво зростає. Відповідно до даних світової статистики, кожні 13–15 років кількість людей із ЦД подвоюється. Аналогічна тенденція спостерігається і в Україні. Згідно з даними офіційної звітності МОЗ України за 2018 рік — показник

поширеності ЦД з 2014 по 2017 рр. зріс на 7,6 % до 3604,8 на 100 тис. дорослого населення, в результаті під наглядом перебувало 1261391 хворий, що складає 3,6 % від всього населення; захворюваність збільшилась на 6,1 % до 294,7 та 102559 відповідно. Наголосимо, що 94 % з них мають ЦД 2-го типу, показники якого збільшились інтенсивніше – на 8,2% та 7,2 % до 3403,5 та 283,7 на 100 тис. дорослого населення відповідно. При цьому важливими є результати вивчення в Україні рівня глікованого гемоглобіну у 85458 хворих на ЦД, за яким стан компенсації мали лише 25%, решта – декомпенсацію різного рівня, у половини із яких (47%) вона була тяжкою з рівнем HbA1c понад 9% [7]. Варто зазначити, що багатьма дослідженнями підтверджується, що ЦД є фактором високого ризику розвитку нефролітіазу. Так, А. Е. Weinberg та співавт. (2014) довели, що рівень HbA1c 5,7-6,4% і більше підвищує ризик утворення каменів в нирках майже в 2 рази [8]. Водночас, в структурі розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) спостерігається постійне зростання відсотку діабету. Він стає причиною термінальної ХНН у 20% хворих у Великобританії, 42% у США, серед діалітичних пацієнтів фіксується у 48% випадків [9]. Наявність СКХ у таких хворих прискорює розвиток діабетичної нефропатії та ниркової недостатності, особливо у пацієнтів з єдиною ниркою.

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

Проблемність окресленого питання вимагає свого вирішення, яке, на нашу думку, лежить в площині уточнення окремих ланок патогенезу, особливостей перебігу СКХ єдиної нирки за умов наявності ЦД 2-го типу з тим, щоб удосконалити схему комплексного лікування зазначеної категорії

хворих та упередити розвиток ускладнень. Зазначене обґрунтувало проведення даного дослідження.

Враховуючи вищенаведені дані потрібно більш точніше вивчення змін функціонального стану єдиної нирки при наявності нефролітіазу та супутнього цукрового діабету 2 типу. З'являється необхідність проведення лікування таких хворих та розробці мір спрямованих на збереження функцій єдиної нирки. Точніше сформулювати принципи корекції функціональних порушень єдиної нирки, що розвиваються в умовах супутніх нефролітіазу та цукрового діабету 2 типу.

Проблемність окресленого питання вимагає свого вирішення, яке, на нашу думку, лежить в площині визначення ймовірності розвитку ускладнень з метою їх попередження та можливістю надання своєчасної адекватної допомоги. Зазначене обґрунтовує ретельне вивчення особливостей клінічного перебігу СКХ єдиної нирки на тлі ЦД 2-го типу, що дасть можливість науково обґрунтувати комплексне лікування ймовірних ускладнень перебігу СКХ. Наведене вище й посприяло проведенню даного дослідження.

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

Обраний в роботі напрямок наукового дослідження відповідає тематичній спрямованості кафедри урології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика – «Прогнозування післяопераційних ускладнень та метафілактика сечокам'яної хвороби у хворих з метаболічним синдромом» № 0116U007634. Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу в комісії з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (протокол № 7 від 07.10.2019 р.).

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

Завдання дослідження:

1. Провести порівняльний аналіз вихідних даних обстеження хворих із сечокам'яною хворобою, в тому числі із єдиною ураженою ниркою та супутнім цукровим діабетом 2-го типу.
2. Вивчити функціонально-відновний стан єдиної нирки у пацієнтів із нефролітіазом та супутнім цукровим діабетом 2-го типу.
3. Дослідити показники метаболічного, мінерального та гормонального обмінів у хворих нефролітіазом єдиної нирки із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.
4. Виявити фактори ризику несприятливого перебігу сечокам'яної хвороби у хворих із єдиною ниркою та супутнім цукровим діабетом 2-го типу та оцінити їх інформативну значущість.
5. Обґрунтувати удосконалені комплексні схеми діагностики та лікування хворих на нефролітіаз єдиної нирки із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.
6. Вивчити ефективність запропонованої удосконаленої схеми лікування хворих на нефролітіаз єдиної нирки із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

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

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

Методи дослідження: анамнестичний – з'ясовувалися скарги хворих, оцінювали їх загальний стан, ретельно вивчався анамнез захворювань, їх клінічний перебіг та прояви. Для визначення наявності ожиріння та його ступеню вимірювали антропометричні дані пацієнтів. Клініко-лабораторні методи дослідження включали: загальний аналіз крові та сечі, біохімічні показники крові – креатинін, сечовина, сечова кислота, глюкоза крові, глікозильований гемоглобін, паратгормон, рівень іонізованого кальцію, фосфору крові, вміст вітаміну D. Для визначення ШКФ використовувалась формула Cockcroft - Gault. Із інструментальних методів – УЗД, динамічна

реносцинтиграфія, рентгенографія, при необхідності виконувалась спектральна комп'ютерна томографія, ЕКГ. Для опрацювання результатів дослідження проводився статистичний аналіз – (дисперсійний та кореляційний аналізи, непараметричні та параметричні методики).

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

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

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

Обґрунтовано принцип розподілу пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки та супутнім ЦД 2-го типу на три групи ризику, суть якого полягає у виявленні наявних факторів несприятливого перебігу поєднаної патології, що став основою запропонованої прогностичної таблиці, як інструменту об'єктивного підходу до персоніфікованого вибору тактики лікування і моніторингу за його ефективністю.

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

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

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

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

Результати дослідження впровадженні в роботу відділення ендоскопічної урології та літотрипсії ДУ «Інститут урології НАМН України», в урологічних відділеннях Київських міських лікарень № 3 і № 6 та в навчальний процес кафедри урології НМАПО імені П.Л.Шупика.

Особистий внесок здобувача. Ідея проведення дисертаційної роботи запропонована науковим керівником. Здобувачем особисто проведено інформаційний пошук, проаналізована література за обраною темою, написаний огляд літератури, власноруч проведено обстеження хворих згідно завданням та програми дослідження, виконана обробка результатів обстеження, сформовані групи. Дисертантом самостійно здійснено статистичну обробку та науковий аналіз отриманих результатів, написано всі розділи дисертації. Разом з науковим керівником обґрунтовано доцільність розширення стандартної схеми лікування хворих із СКХ єдиної нирки, що обтяжена ЦД 2-го типу, обговорено й сформульовано висновки та практичні

рекомендації. Здобувачем забезпечено впровадження результатів дослідження у клінічну практику, підготовлено матеріали до публікацій, доповіді на наукових конференціях та з'їздах. У наукових розробках, які відображені в публікаціях сумісно зі співавторами, участь пошуковця є провідною. Запозичених ідей автор у своїх публікаціях не використовував.

Апробація результатів дисертації. Матеріали та основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені на практичних конференціях:

1. Доповідь у супроводі мультимедійної презентації на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» 8-9 жовтня 2015 року, Україна, м. Дніпропетровськ.
2. Доповідь у супроводі мультимедійної презентації на конгресі асоціації урологів України 21-23 жовтня 2016 року, Україна, м. Київ.
3. Доповідь у супроводі мультимедійної презентації на конгресі асоціації урологів України 14-16 червня 2018 року, Україна, м. Київ.
4. Доповідь у супроводі мультимедійної презентації на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» 4-5 жовтня 2018 року, Україна, м. Дніпро.
5. Доповідь у супроводі мультимедійної презентації на конгресі асоціації урологів України 13-15 червня 2019 року, м. Київ.
6. Доповідь у супроводі мультимедійної презентації на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» 3-4 жовтня 2019 року, Україна, м. Дніпро.

Публікації. Опубліковано 9 друкованих праць, з них 6 статей у рекомендованих наукових фахових виданнях України, 1 стаття у зарубіжному виданні, 2 тез у збірниках робіт науково-практичних конференцій та конгресів.

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

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ ЄДИНОЇ НИРКИ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ.

1.1. Особливості перебігу сечокам'яної хвороби єдиної нирки із супутнім цукровим діабетом 2-го типу

Уролітіаз, або сечокам'яна хвороба – є одним з найбільш поширених з урологічних патологій сучасності, що характеризується складним етіопатогенезом [1]. Поліетіологічність її зумовлена порушеннями обмінних процесів в організмі, що у поєднанні з локальними змінами в сечовій системі характеризуються формуванням у нирках каменів [2]. В МКБ-10 СКХ розглядається в класі «хвороби сечостатевої системи», де окремо для уролітіазу виділено рубрику з кодами N20-N23 під назвою «сечокам'яна хвороба» [10].

Епідеміологія уролітіазу має значно більшу поширеність – до 10-20 % населення в розвинутих країнах світу [11, 12]. Так, частота СКХ серед населення досягає 7-13 % в США і країнах Європи, 18-20 % – в арабських країнах. Чоловіки хворіють у 2-3 рази частіше, ніж жінки [13, 14]. Медико-соціальне значення СКХ зумовлене тим, що майже у 70 % пацієнтів вона розвивається у молодому віці (20-50 років) та у 20 % хворих заподіює інвалідизації [15]. СКХ, з частими її рецидивами являється головною причиною ниркової недостатності. Майже 8% пацієнтів, яким необхідно проводити програмний гемодіаліз, складають пацієнти із СКХ [16]. Як стверджують N. Johri та співавт (2010), через рік після першого епізоду ниркової коліки близько 10 % пацієнтів мають рецидив, через п'ять років – 50 %, а через 20 років повторне захворювання спостерігається у більш ніж у 75 % пацієнтів [17].

Аналіз динаміки і загальної кількості хворих на СКХ в Україні, проведений С.П. Дмитришин (2015), свідчить, що за 10 років (з 2004 по 2012

пр.) в Україні їх стало більше: на 26,9 і 13,7 %, відповідно. У 73 % хворих визначають рецидивуючий перебіг СКХ. З приводу СКХ в Україні щороку виконують майже 2000 нефректomій [4]. За даними інших авторів в нашій країні з 2014 по 2016 роки поширеність на СКХ збільшилась майже на 5 % [18]. В.П. Стусь та співавт. (2015) обстежили 7587 пацієнтів з СКХ з 41 міста 24 областей України [19]. На амбулаторному лікуванні знаходилися 74 % пацієнтів, 18 % – на стаціонарному, 8 % – на диспансерному обліку в уролога. Вперше з приводу СКХ звернулося 57 % пацієнтів, повторно – 43 %. Чоловіків було 55 %, жінок – 45 %, тобто на СКХ частіше хворіють чоловіки. Виявлена спадкова схильність до захворювання: у 63 % пацієнтів на СКХ страждали родичі. Проаналізована наявність каменів у нирках залежно від віку: у віці 15-20 років камені були виявлені у 5 % осіб; у віці 25-35 років – у 17 %; в 35-45 років – у 22%; в 45-55 – у 26 %; у віці старше 55 років – у 30 % випадків, тобто СКХ є залежним від віку захворюванням [19].

Єдиної концепції етіопатогенезу СКХ досі не існує. Розвиток захворювання пов'язаний з рядом складних обмінних і фізико-хімічних процесів, що відбуваються як в організмі в цілому, так і у нирках і сечовивідних шляхах [182]. Серед причин розвитку СКХ виділяють екзогенні та ендогенні чинники. Чим більше факторів впливає одночасно, тим складніший патогенез СКХ і гірший її прогноз, що обумовлено частими рецидивами захворювання і швидким ростом каменів [20, 21].

За даними деяких авторів, СКХ досить часто (до 34,4 %) виявляється у нирках з вродженими особливостями розвитку і будови. Повідомлялося, що вади розвитку нирок виявляються у 18 % хворих на СКХ [22]. Так, за даними М.М. Газимова та співавт. (2011), серед 485 хворих з різними аномаліями нирок і сечоводів у 119 (24,7 %) були виявлені камені в нирках або сечоводах. Найчастіше нефролітіаз зустрічався у хворих з підковоподібними нирками – 29 з 87 (32,8 %), уретероцеле – у 24 з 73 (32,8 %). При тазовій дистопії уролітіаз спостерігався у 3 з 5 чоловіків і 4 з 7 жінок, при полікістозі нирок нефролітіаз діагностований у 34 з 128 (26,5 %) пацієнтів [23]. При

цьому, СКХ займає одне з провідних місць серед урологічних захворювань єдиної нирки [24].

Нефректомія, незважаючи на успіхи в області діагностики і лікування ниркової патології, залишається досить частим оперативним втручанням. Після нефректомії в єдиній нирці, виникають компенсаторні зміни, як морфологічні так і функціональні: гіпертрофія нефронів, посилення функціональної діяльності. При цьому є високий ризик зниження ренальної функції у зв'язку з підвищенням навантаження на нефрони та інтенсифікації виснаження функціонального резерву єдиної нирки [25, 184]. Але дані різних дослідників з цього питання досить суперечливі. Ряд авторів вважає, що функціонально організм із єдиною ниркою ні в чому не програє [26]. Інші – вказують на те, що навіть коли ще відсутні ознаки зниження функції єдиної нирки, після нефректомії ці пацієнти мають обмежені резервні компенсаторні можливості [27, 28].

Як відомо, єдина нирка у людини може бути з двох головних причин. По-перше, людина може народитися з однією ниркою – стан, відомий як ниркова агенезія або аплазія. Вроджене відсутність однієї нирки зустрічається з частотою 1 випадок на 1800-2000 урологічних пацієнтів [29]. При відсутності патологічних процесів дана аномалія часто залишається нерозпізнаною. Особи з аплазією внаслідок достатньої пристосованості нирки до підвищеного навантаження з самого народження рідше страждають на захворювання нирки, ніж пацієнти з єдиною ниркою, що залишилися в організмі після нефректомії [30].

Захворюваність єдиної нирки за останні 50 років збільшилася вдвічі [5]. За даними Т. В. Лапшаєвої (2006), хворі з патологією єдиної нирки складають в середньому 8,2 % і займають п'яте місце в структурі причин ХНН. Ниркова недостатність виявляється у 22,2 % хворих з єдиною ниркою [31]. Ю. Г. Аляєвим та співавт. (2006) виявлено 107 аномалій кількості нирок у 4000 обстежених. Десять пацієнтів мали вроджену єдину нирку, 97 – подвоєну або подвоєні. СКХ не була виявлена у пацієнтів з вродженою єдиною ниркою. У

хворих з подвоєнням нирок конкременти верхніх сечових шляхів були виявлені у 20,62 % обстежених. Водночас, мала кількість пацієнтів ($n=10$) з єдиною ниркою не дозволила авторам виявити будь-які закономірності виникнення СКХ у цієї категорії хворих [32].

За даними А. П. Іванова та І. А. Тюзикова (2012), патологію єдиної нирки у віддаленому періоді після нефректомії виявляють у 87,9 % хворих, при цьому питома вага пієлонефриту склала 51,7 %, уролітіазу – 27,6 %, раку єдиної нирки – 10,3 %. Незначні порушення функції єдиної нирки відбуваються впродовж перших 10 років після нефректомії (2 % на рік), надалі через 10 і більше років після операції функціональна здатність єдиної нирки знижується швидше (5 % на рік). Причинами є як набуті захворювання нирок, так і вікові чинники, що діють як синергісти [33].

Т. Ж. Абдихаліковим (2015) проаналізовано дані оцінки стану єдиної нирки, що залишилася після нефректомії з приводу СКХ ($n=78$) [34]. Отримані рентгенологічні зміни при урографії свідчать, що на ранньому етапі зміни морфологічні та спостерігаються у чашечках, що обумовлене первинним розвитком гіпотонії і подовження в області їх шийки. Органічну трансформацію чашечок і зміну градієнту гідростатичного тиску в них, що обумовлюють втрату еластичності і проникності у басейні форнікальних судин, автор вважає однією з причин прояву безсимптомної макрогематурії. Рентгеноморфометричні та УЗ вимірювання довжини та ширини нирки і чашково-мискової системи дозволили розрахувати показники ренокортикального індексу (РКІ). В осіб з єдиною ниркою, за даними автора, РКІ складав 65-74 %, його зниження свідчило про формування або розвиток нефросклеротичних процесів в паренхімі нирок [34].

Останніми роками спостерігається збільшення відсотку пацієнтів з каменями єдиної нирки, які складають 2-6 % від загальної кількості хворих на СКХ [35]. За даними V. Vucuras та співавт. (2012), з 5803 хворих, яким була виконана перкутанна нефролітотрипсія, камені єдиної нирки були виявлені лише у 189 хворих (3,3 %) [36]. У класичній праці Р. Джаудат та

співавт. (1972) показано, що вже через 1-4 роки після виконаної нефректомії, тобто в фазу відновлення функції нирки, що залишилась відмічається процес каменеутворення [6]. У наш час проблема уролітіазу єдиної нирки залишається остаточно не вирішеною. Не достатньо досліджені причини каменеутворення в єдиній нирці; відсутні результати поглибленого аналізу залежності виникнення конкрементів від захворювання видаленої нирки, а при ураженні єдиної нирки нефролітіазом – від виду каменів, стадії і тривалості супутнього запального процесу [37, 183].

Доведений високий ризик розвитку СКХ у пацієнтів, яким виконали радикальну нефректомію. У дослідженні А. Bagrodia та співавт. (2010) протягом 1987-2006 рр. 499 пацієнтів було виконано радикальну нефректомію і 250 – резекція (середній вік хворих – 57,9 років, середній термін спостереження – 6,3 роки). У значно меншій кількості пацієнтів після резекції, ніж після радикальної нефректомії, формувалися конкременти (1,6 vs 8,4 %, відповідно), спостерігалася гіпобікарбонатемія, (7,2 vs 12,8 %, відповідно), і рН сечі була <6,0 (11,2 vs 19,4 %, відповідно). Багатофакторний аналіз показав, що радикальна нефректомія, післяопераційна рН сечі <6, попередня СКХ, вік <60 років, індекс маси тіла ≥ 30 кг/м², чоловіча стать і гіпобікарбонатемія були пов'язані з ризиком розвитку нефролітіазу [38].

Уролітіаз при єдиній нирці відносять до окремої форми захворювання. У зв'язку з високим ризиком виникнення анурії, важким перебігом, ускладнень гнійно-септичного характеру, приєднання хронічного пієлонефриту, частотими епізодами рецидивів, недостатнього функціонального резерву нирки та швидко зростаючої ХНН, – з однієї сторони, та проблемність у виборі методу діагностики та лікування на тлі обмеженого часу – з другої, СКХ єдиної нирки виділена в особливу клінічну форму уролітіазу [37]. Так, М. Ф. Трапезніковою та співавт. (2008) відмічено, що перебіг захворювання був ускладнений хронічним пієлонефритом у 100 % випадків (n=87). Клініко-лабораторні прояви ХНН виявлено у 32,1 % пацієнтів [39]. Причинами високої летальності таких хворих (до 12,5 %)

залишаються запізніле оперативне втручання, тяжкість перебігу патологічного процесу і його ускладнень, наявність множинної супутньої патології та ін. [5].

Аналіз даних літератури дозволяє стверджувати, що досить часто у нирці, що залишилася, виникає те захворювання, з приводу якого була зроблена нефректомія, тобто каменеутворення у нирці, що залишилася, спостерігається частіше, коли нефректомія сталася з приводу СКХ. Даний факт пояснюється порушеннями мінерального обміну (сечокислий діатез, оксалоз тощо), що зберігається, і високою концентрацією солей в сечі, що продукуються єдиною ниркою [5, 30]. Водночас, С. О. Возіанов та співавт. (2012) підкреслюють, що головна небезпека для єдиної нирки після нефректомії полягає у виникненні уrolітіазу незалежно від того, видаляли нирку у зв'язку з цим захворюванням чи ні [180].

В. В. Спиридоненко та О. В. Зінченко (2011) обстежено 20 осіб, що мали в анамнезі нефректомію з приводу уrolітіазу та рецидив уrolітіазу в єдиній нирці [40]. Мікроскопічні зміни зустрічалися в каналцях та інтерстиції (89,9 %), характеризувалися неоднорідним ураженням нирки в різних відділах, навіть в одному мікропрепараті. Поряд із малозміненими ділянками ниркової паренхіми знаходилися вогнища значних запальних інфільтратів, атрофії або гіпертрофії каналців з дилатацією. Розширені каналці були заповнені колоїдними циліндрами («тиреоїдизація каналців») в 48,5 % випадків. Спостерігався різний ступінь виявлення хронічного інтерстиційного запалення та фіброзу в кірковій і мозковій речовині. У випадках активної інфекції (обструкція) в інтерстиції визначались нейтрофіли, а в каналцях – гнійні циліндри [40]. Навколо слизової оболонки миски часто зустрічався фіброз і значна запальна інфільтрація (98,4 %). У збережених нефронах спостерігалися тяжкі дистрофічні і некротичні процеси (67 %). У проміжній тканині був помірно виражений набряк, зустрічалися вогнища фібрінного некрозу (54,2 %). Хронічне запалення призводило до склерозу строми (94 %), вогнищевому склерозу клубочків (43,5 %) з їх

деформацією. За висновками авторів, гістологічна картина характеризувалася проявами в частині клубочків ознак сегментарного вогнищового склерозу, наявністю некротичних та дистрофічних змін епітелію каналців з гальмуванням адекватних компенсаторних процесів, що дає підстави стверджувати про системність ураження уролітіазом [40].

Найбільш потужним фактором виникнення урологічної патології в єдиній нирці, є сукупність екзогенних та ендогенних (генетично детермінованих) причин формування неспецифічного інфекційного запального процесу. Таким захворюванням є хронічний пієлонефрит, що у більшості випадків передуює розвитку СКХ в єдиній нирці, або є вирішальним координуючим чинником у разі поєднання з первинним сольовим діатезом. Клінічний дебют сольових діатезів при єдиній нирці, на думку авторів, відбувається завдяки індивідуальним умовам життя хворого та спадковим особливостям, і не відрізняється від осіб з двома нирками. Дані літератури свідчать, що часто в стадії латентного перебігу хронічного пієлонефриту, а також при сечосольовому діатезі в сечовивідних шляхах не виявляють ознак запалення [41, 42]. Основним симптомом уролітіазу у хворих з єдиною ниркою, незалежно від причини видалення протилежної, є тупий біль. При частковому порушенні уродинаміки або фізичному навантаженні – гострий, а при гострому порушенні уродинаміки – нападоподібний. Менш часто хворі на нирковокам'яну хворобу єдиної нирки скаржаться на гематурію, хоча при поглибленому дослідженні сечі у всіх хворих виявлено мікрогематурію [43]. Таким чином, патофункціональні зміни в єдиній «здоровій» нирці більшості пацієнтів, що страждають на сольовий діатез чи хронічний пієлонефрит у фазі латентного перебігу, незалежно з якої причини виконана нефректомія, не супроводжуються суб'єктивними відчуттями. Дані захворювання, як правило, часто протягом багатьох років перебігають поволі, безсимптомно [43].

За даними А. І. Бойка (2011), у переважної кількості пацієнтів з єдиною «здоровою» ниркою визначається ізоацидурія – постійно кисла реакція сечі

($pH < 6$), тобто єдина «нирка в перші роки після нефректомії нездатна олужнювати сечу (істинна ацидифікація сечі) [44]. Мікрогематурія, яка зафіксована у 90 % пацієнтів з єдиною «здоровою» ниркою без наявності конкрементів, тобто ниркового походження (форнікальна). Втрата білка в більшості пацієнтів з єдиною «здоровою» ниркою відбувається на рівні каналців, тобто за рахунок порушення реабсорбції. При даній ситуації очевидно, що білки сечі є переважно низькомолекулярними [44].

Як відомо, виявлення високомолекулярних протеїнів в сечі (альбуміни та ін.) свідчить про ураження ниркових клубочків, тоді як для каналцевих порушень властивий високий рівень низькомолекулярних білків (мікроглобулінів- α_1 , β_2 -глобулінів та ретинолз'язувального білка) [45]. Не виключають, що через унікальні умови існування з феноменом вікарної гіпертрофії, у таких осіб тип ураження часто є змішаним, коли через декомпенсацію певних механізмів регуляції єдиної нирки за СКХ, в сечі виявляють як низько-, так і високомолекулярні білки. Таким чином, йдеться вже не про предикцію, а про умови формування порушення білкової функції організму через наявність СКХ єдиної нирки [46, 47].

Відмічено, що у хворих з патологією контрлатеральної нирки поступово розвиваються морфофункціональні зміни в здоровій нирці, паралельно тому, як згасає функція та розвиваються патологічні процеси в протилежній. При екстреній нефректомії, наприклад з приводу травми, функціональні процеси перебудови в залишеній нирці відбувається миттєво, майже одночасно з нефректомією. Патофункціональні зміни у цих пацієнтів виявляються вже в найближчі тижні, або навіть дні після видалення нирки [44].

Враховуючи важливість прогностичної оцінки функціональної повноцінності єдиної нирки, Т. Ж. Абдихаліковим (2016) проаналізовано клініко-функціональні особливості пацієнтів із єдиною ниркою, що залишилась після нефректомії з приводу СКХ ($n=78$) [48]. Спостереження за хворими після перенесеної операції склало від 1 року до 3-5 років і більше.

Встановлено, що клінічна симптоматологія хворих з єдиною ниркою відзначається широкою варіабельністю і в основному виражається больовим синдромом і пальпацією вікарно збільшеної єдиної нирки [48]. Підвищений вміст у сироватці крові кальцію у пацієнтів з єдиною ниркою без хронічного пієлонефриту і ХНН та з хронічним пієлонефритом і ХНН ($2,4 \pm 0,04$ і $3,26 \pm 0,07$, відповідно), а також рівень сечової кислоти ($0,42 \pm 0,03$ і $0,59 \pm 0,07$, відповідно) призводить до існування постійного електролітного навантаження організму, тобто у пацієнтів з єдиною ниркою існує висока ймовірність каменеутворення, пов'язана з електролітним навантаженням кальцієм і сечовою кислотою. Функціональне дослідження нирки, що залишилася, показало, що ступінь тяжкості функціональних порушень прямо корелює з ступенем функціональних нефрологічних порушень – ХНН, а отримані рентгенологічні зміни при урографії свідчать, що на ранньому етапі морфологічні зміни властиві чашечкам, що, на думку автора, обумовлено первинним розвитком гіпотонії і подовженням в області шийки чашечок [48].

У пацієнтів з єдиною неураженою ниркою і за інтактною нирки при пригніченні функції протилежної діагностують СКХ в докаменевій фазі. Після нефректомії у нирці, що залишилася, відзначають подвійне навантаження кальцієм. Незважаючи на те, що при СКХ в докаменевій фазі в більшості спостережень протягом тривалого часу конкрементів немає, у хворих з єдиною ниркою збільшення вмісту кальцію в ній відбувається у геометричній прогресії [49]. Проте, через наявність інгібіторів субстратів утворення каменю, активаторів у сечі та достатню уродинаміку цей процес є не дуже помітним до виснаження цих інгібіторів, недостатності активаторів і порушення уродинаміки [49, 50]. За даними А. І. Бойка та співавт. (2013), у пацієнтів з єдиною ниркою, незалежно від причини, з якої була проведена нефректомія, навіть через 2-3 роки концентрація кальцію у клубочковому і реабсорбованому ультрафільтратах перевищувала показники здорових осіб [43].

Б. Г Гулієвим (2014) встановлено, що найчастіше у хворих з єдиною ниркою (n=48) діагностують великі камені нирок (>20 мм) – 47,8 %. У 60,4 % камені локалізувались у мисці, у 12,5 % пацієнтів були коралоподібні камені і у 10,4 % – відмічене поєднання каменів миски та нижньої чашечки, у 4 (8,4 %) пацієнтів виявлені камені миски трансплантованої нирки [51].

За даними І. К. Kim та співавт. (2012), поширеність ниркових каменів, знайдених випадково при оцінці донорів нирки, склала 7,4 %. За висновками авторів, використання алотрансплантатів з дрібними каменями у донорів з нормальними метаболічними показниками, може бути прийнятним, водночас необхідне ретельне спостереження за реципієнтами таких алотрансплантатів [52]. Відмічають, що серед урологічних ускладнень, що виникають після пересадки нирки, камені сечовивідних шляхів зустрічаються досить рідко. За даним різних авторів, конкременти виявляються у 0,05-5 % пацієнтів з трансплантованою ниркою [53, 54]. За даними Є. Г. Юшиної та співавт. (2012), за 9 років (n=22) спостерігалися 4 пацієнти з конкрементами в трансплантаті (1 %). В усіх пацієнтів нефролітіаз супроводжувався порушенням відтоку сечі [55]. Чинники, сприяючі утворенню каменів в пересаженій нирці, багато в чому відрізняються від причин виникнення СКХ у звичайних умовах. В якості основних причин називають вторинний гіперпаратиреоз, ХНН і пов'язані з нею обмінні порушення (оксалоз, гіперкальциурія, каналіцевий ацидоз та ін.), хронічну інфекцію сечових шляхів (особливо що супроводжується міхурно-сечовідним рефлюксом), папілярний некроз і використання шовного матеріалу, що не розсмоктується [53, 54].

М. Kurajski та співавт. (2012) підкреслюють, що крупні (>20 мм) і коралоподібні камені анатомічно або функціонально єдиної нирки відносяться до найбільш важких форм СКХ [56]. При обстеженні 58 пацієнтів з великими і коралоподібними каменями єдиної (єдиної функціонуючої) нирки розміри каменів у максимальному вимірі варіювали від 21 до 100 мм (в середньому $52,0 \pm 20,9$ мм). Щільність каменів за шкалою

Хаунсфілда складала від 300 до 1600 НУ (в середньому 831 ± 235 НУ). Внутрішньониркова локалізація каменів була наступною: камені чашечек – у 6,9 %, камені миски 19,0 %, камені миски і чашечек – у 22,4 %, коралоподібний камінь K1 – у 3,4 %, K2 – у 5,2 %, K3 – у 24,1 %, K4 – у 19,0 % пацієнтів. Порушення уродинаміки у верхніх сечових шляхах різного характеру відмічено у 54,4 % випадків. За даними нефросцинтиграфії, дефіцит функції нирки складав від 10 до 60 %. При цьому в результаті оперативного втручання можливе подальше погіршення функції єдиної нирки або втрата органу [56]. За даними Е. К. Яненко та співавт. (2015), у пацієнтів з великими та коралоподібними каменями єдиної (єдино-функціонуючої) нирки (n=80), медіана лабораторних показників, що відображають функціональний стан ниркової паренхіми, мала наступні значення: креатинін – 124 [104-160] мкмоль/л; сечовина – 7,5 [6,3-10,0] ммоль/л; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 46 [34-60] мл/хв/1,73 м² [57].

За узагальненими даними, наведеними А. С. Фроловим та співавт. (2013), ключовими моментами проблеми уролітіазу при єдиній нирці є: калькульозна анурія, гнійно-септичні ускладнення уролітіазу і уросепсис, пізні стадії ХНН як ускладнення уролітіазу [58]. Виникнення гострої калькульозної обструкції є причиною виникнення значної депресії глобальних ниркових функцій, з розладами роботи основних систем організму та різким порушенням якості життя хворого [59]. Калькульозна анурія – найбільш грізне і раптове ускладнення при уролітіазі єдиної нирки, що представляє пряму загрозу для життя хворого. За даними П. С. Серняка та співавт. (2012), від початку 70-х років і до теперішнього часу кількість хворих з єдиною ниркою, що госпіталізуються в стані калькульозної анурії не знижується, складаючи 25-35 хворих на рік, при цьому зберігаються терміни тривалої анурії, що становлять понад 4 і більше діб від розвитку стану до початку надання кваліфікованої допомоги. Гнійно-септичні ускладнення уролітіазу і уросепсис, ХНН – другі за частотою і небезпекою супутники

уролітіазу єдиної нирки. Саме вони визначають летальність при цій патології [60].

Профілактики даних ускладнень полягає у визначенні особливостей початкових порушень гомеостазу пацієнтів з єдиною ниркою. Одним з таких чинників С. Kaselas та співавт. (2007) вважають прискорене формування ендотеліальної дисфункції, що є визнаним предиктором ХНН [61].

За висновками О. Л. Мороза (2015), наявність гострої обструкції на тлі каменю в єдиній нирці супроводжується активним запаленням в нирці, з високим цитозом в сечі, що має достовірну кореляцію зі збільшенням вмісту прооксидантних сполук в середовищах організму (плазма, еритроцити, сеча) у понад 2,0 рази від норми [62]. На 30-ту добу після ліквідації гострої калькульозної обструкції в єдиній нирці відзначалося зменшення вмісту малонового діальдегіду в плазмі крові та еритроцитах у 1,8-2,0 рази, збільшення малонового діальдегіду в сечі в 1,8 рази, зниження рівня перекисної резистентності еритроцитів на 9,2 %. За ліквідації гострої калькульозної обструкції на тлі СКХ в єдиній нирці встановлено ознаки активації неферментативних факторів антиоксидантного захисту у вигляді накопичення відновленого глутатіону та збільшення рівнів глутатіон-пероксидази в еритроцитах плазми крові. Випадки мікролітіазу єдиної нирки характеризуються відсутністю обструктивних впливів та помірними характеристиками активності системи перекисного окиснення ліпідів – антиоксидантного захисту, без значних коливань [62]. В іншій роботі автора [47] встановлено, що стан гострої калькульозної обструкції у хворих з єдиною ниркою характеризується тяжкими порушеннями каналцевого та клубочкового апарату, з певним періодом відновлення після нормалізації уродинаміки. Сечові профілі мікроальбуміну та β 2-мікроглобуліну в осіб з єдиною ниркою є порушеними у 100 % випадків, з максимальними значеннями в разі ускладнених форм уролітіазу (гостра калькульозна обструкція) та менш виражено при так званій «здоровій» вродженій єдиній нирці. Підвищення вмісту β 2-мікроглобуліну в сечі в разі СКХ єдиної нирки

на 29,0 % характеризувалося стабільністю протягом дослідження та відображало можливість його використання в якості специфічного маркеру тубулярної (канальцевої) дисфункції [47].

Ефективних консервативних методів лікування захворювань єдиної нирки на різних стадіях втрати її функції, окрім гемодіалізу і трансплантації нирки в термінальних стадіях ХНН, в клінічну практику досі не впроваджено. Методи первинної і вторинної профілактики захворювань єдиної нирки не розроблені. Через тісний взаємозв'язок місцевих і системних чинників патогенезу цих захворювань потрібно їх нове переосмислення у рамках міждисциплінарних взаємодій для оптимізації методів клінічного ведення даної специфічної групи пацієнтів [5].

Збереження життєздатності єдиної нирки після нефректомії у хворих на СКХ є одним з актуальних питань в урології. Особливу небезпеку представляє прогресування патологічних процесів в єдиній нирці у хворих з супутнім цукровим діабетом у зв'язку з можливістю розвитку ренальної недостатності.

1.2. Сечокам'яна хвороба на тлі цукрового діабету 2 типу

У дослідженні СКХ у наш час досягнуто певних успіхів, які стосуються не лише методів діагностики, видалення сечових каменів, медикаментозного лікування і профілактики уролітіазу, але й питань етіології та патогенезу захворювання [63]. Серед провідних чинників ризику формування СКХ та її рецидивів розглядаються ендокринологічні захворювання [64]. При цьому зростає медико-соціальна значущість цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому і надмірної маси тіла серед населення усіх країн світу, особливо у молодому віці [65, 66, 67]. Міждисциплінарний комплексний підхід до дослідження уролітіазу дозволив розглядати його патогенез у взаємозв'язку з наведеними патологічними станами [68, 69, 70].

Діабетична нефропатія – одне з найбільш грізних ускладнень ЦД 2 типу, що спричиняє ранню інвалідизацію хворих та їх загибель від

прогресуючої термінальної ХНН [71, 72]. Виникнення діабетичної нефропатії пов'язують з метаболічними чинниками, а також гіперліпідемія і пов'язані з нею відкладення ліпідів у нирковій тканині; гемодинамічними чинниками – порушення внутрішньониркової гемодинаміки, високий гідростатичний тиск усередині клубочкових капілярів і висока швидкість клубочкової фільтрації; генетичними чинниками. Описані механізми розвитку діабетичної нефропатії є взаємопов'язаними [73, 74]. При цьому вивчення патофізіологічних ефектів інсуліну призвело до розуміння його ролі не лише у патогенезі ЦД 2 типу, але й у патогенезі захворювань нирок. За результатами більшості досліджень, ЦД може збільшувати ризик СКХ [75, 76].

Н. Liu та співавт. (2015) провели мета-аналіз публікацій PubMed, Embase та Cochrane Library для оцінки зв'язку між ЦД і ризиком СКХ з участю 247531 учасника [77]. Зведені відносні ризики (ВР) і відповідні 95 % довірчі інтервали (ДІ) були використані для оцінки взаємозв'язку. Аналіз всіх досліджень показав, що ЦД був пов'язаний з підвищеним ризиком уролітіазу (ВР=1,24, 95 % ДІ: 1.14-1.35). За висновками авторів, аналіз існуючих публікацій представляє докази щодо взаємозв'язку ЦД і ризиком СКХ, однак цей висновок заснований на спостережуваних дослідженнях, та необхідні подальші рандомізовані контрольовані випробування [77]. А. Е. Weinberg і співавт. (2014) вивчали зв'язок між ризиком нефролітіазу та тяжкістю ЦД 2-го типу. Було виявлено, що вміст гликозильованого гемоглобіну 5.7-6.4 % і вище підвищує ризик виникнення уролітіазу у хворих на ЦД 2-го типу [8].

У зв'язку з доведеним феноменом переважного поширення серед хворих на ЦД уратного (сечокислого) нефролітіазу суттєвий інтерес для дослідників представляє обмін сечової кислоти (СК). Ще у 1955 р. G. A. Perera висловив припущення, що гіперурикемія є предиктором розвитку нефросклерозу [78], і це положення досі не втратило своєї актуальності, оскільки продовжує цитуватися до нашого часу [79, 80, 81]. Більше того, гіперурикемія вважається одним з основних діагностичних критеріїв метаболічного синдрому – стану, елементом якого є ЦД 2 типу [82, 83]. S. De

Cosmo та співавт. (2015) у хворих на ЦД 2 типу в 78,3 % випадків виявляли порушення обміну сечової кислоти, що проявлялося підвищенням рівня урикемії і зниженням кліренсу сечової кислоти із збільшення давності захворювання незалежно від віку і статі пацієнтів. Підвищення рівня сечової кислоти у хворих із ЦД 2-го типу є маркером зниження клубочкової фільтрації і підвищення рівня креатиніну. Зменшення кліренсу сечової кислоти супроводжується порушенням фільтраційної функції нирок. За висновками авторів, гіперурикемія тісно пов'язана з ризиком розвитку ХНН у хворих на ЦД 2 типу, а пацієнти з підвищеним рівнем урикемії представляють групу ризику розвитку ураження органів-мішеней більшої тяжкості у зв'язку з метаболічними розладами і ризиком розвитку нефролітіазу [84].

Таким чином, дослідження останніх років наочно демонструють істотну патофізіологічну роль системних гормонально-метаболічних порушень в патогенезі урологічних захворювань. Відмічено, що цілий ряд метаболічних відхилень приводить до уrolітіазу [85]. До таких чинників відносять надмірну вагу тіла, підвищення концентрації сечової кислоти в плазмі крові і сечі, підвищення рівня креатиніну, різні варіанти дисліпідемій, гіперглікемію, гіпокаліємію, а також зменшення споживання рідини, зменшення кількості сечі, зниження рН сечі, збільшення екскреції з сечею кальцію, натрію, калію, магнію, фосфатів, оксалатів, цитратів тощо [86, 87, 88].

Для вирішення питання про існування взаємозв'язку між вмістом каменеутворюючих і інгібуючих речовин у сечі і масою тіла, В. І. Вощула та співавт. (2009) проаналізували кореляційну залежність біохімічних показників сечі здорових осіб від маси тіла. Вміст кальцію в сечі із зростанням маси тіла також зростає, що, навпаки, сприяє зниженню ризику каменеутворення [89].

І. А. Тюзиковим та А. П. Івановим (2013) вивчалися можливості ранньої діагностики ХНН у чоловіків (n=90) з єдиною ниркою на основі

аналізу наявності у них коморбідних станів [90]. У пацієнтів також був оцінений андрогенний статус. У 65,6 % чоловіків з єдиною ниркою виявляються коморбідні стани. Частота андрогенного дефіциту в обстежених чоловіків склала 35,5 %, досягнувши максимуму у пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом 2 типу. Найбільш валідним показником, що описує функцію нирок, була розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ). У групі з дефіцитом андрогенів ожиріння, інсулінорезистентність (ІР) і порушення обміну ліпопротеїдів реєструвалися достовірно частіше (68,7 проти 34,5 %). рСКФ прямо корелювала з рівнем ендogenous тестостерону. За висновками авторів, у чоловіків з єдиною функціонуючою ниркою зниження фільтраційної функції нирок обумовлює дефіцит андрогенів і пов'язані з ним метаболічні розлади [90].

М. А. Агаян обстежено 132 хворих віком 42-58 років з ЦД 2 типу і єдиною ниркою (86 чоловіків, 46 жінок) [91]. Анамнез ЦД становив у середньому 8 років. Встановлено, що у безпосередні і найближчі терміни після нефректомії з приводу ускладнених форм СКХ зберігається здатність єдиної нирки до компенсаторної гіперфункції. Життєздатність єдиної нирки залежить від віку хворих, перебігу супутнього ЦД 2 типу, тривалості захворювання. Хірургічне лікування СКХ, ускладненої хронічним пієлонефритом або гідронефротичною трансформацією, значно покращує центральну і ниркову гемодинаміку, функцію нирки, що залишилася. У більшості хворих гіпокінетичний тип системної гемодинаміки переходить в еукінетичний. Збереження гіпокінетичного типу гемодинаміки єдиної нирки після нефректомії, за даними автора, є несприятливим чинником, що підвищує кількість післяопераційних ускладнень і сприяє ранньому розвитку патологічних змін у нирці. Попередня корекція порушеної центральної і ниркової гемодинаміки значно покращує післяопераційний період, а також знижує ураження нирки, що залишилась [91].

Звернено увагу на взаємозв'язок МС та СКХ [92, 93]. D. Rendina та співавт (2014), розглядаючи особливості патогенетичного зв'язку між МС і

нефролітіазом, звертають увагу, що метаболічні фактори сприяють утворенню каменів в сечі, а також такі чинники, як дієта, окислювальний стрес і запалення, молекулярні зміни, що виникають при перенасиченні деяких метаболітів у сечі. Нефролітіаз, пов'язаний з МС, повинен розглядатися як багатфакторний системний розлад, що потребують міждисциплінарного підходу для адекватної профілактики та лікування [94].

Згідно результатів мета-аналізу, проведеного Р. Berman та співавт. (2015), на ожиріння у поєднанні з ІР, ЦД, артеріальною гіпертензією (АГ) страждають 15-25 % дорослого населення планети [95]. S. T. Cho та співавт. (2013) відмічають, що з 347 хворих на нефролітіаз у 48,7 % був виявлений МС, з них сечокислі конкременти виявлені у 15,3 %, фосфатні, – у 12,2 % пацієнтів, а хворі з оксалатним уролітіазом склали 71,5 % [96]. M. R. Wiederkehr та співавт. (2011) повідомляють про більш високу поширеність ЦД 2 типу, порушення толерантності до глюкози і гіпертригліцеридемії при ниркових каменях сечокислого складу. Поширеність сечокислого нефролітіазу – близько 10 %, це третій за поширеністю тип каменів у нирках [97]. R. Siener та співавт. (2004) продемонстровано позитивну кореляцію між ІМТ і екскрецією сечової кислоти в групі пацієнтів з ідіопатичним кальцій-оксалатними уролітіазом. При цьому, ІМТ позитивно корелював з кальцієвою екскрецією у чоловіків і оксалатною екскрецією у жінок [98].

T. Chi та співавт. (2014) підкреслюють існування прямої залежності між наявністю МС і літогенними порушеннями у виді гіперурикозурії, гіперкальціурії, гіпероксалурії, гіпоцитратурії і пониженні кислотності сечі ($\text{pH} \leq 5,2$) [99]. W. O. Ekeruo та співавт. (2004) у своєму дослідженні показали, що у хворих на СКХ і ожиріння гіпоцитратурія зустрічалася в 54 % випадків, гіперурикозурія – 43 %, гіпероксалурія – 31 % [100].

F. L. Сое та співавт. (2016) встановили, що пацієнти з ідіопатичною постпрандіальною екскрецією кальцію виділяли більшу кількість кальцію (в порівнянні з контрольною групою) внаслідок зменшення тубулярної резорбції кальцію без збільшення фільтраційної здатності [101]. Автори

вважають, що можливо ІР є причиною цього зменшеного всмоктування, що закінчується гіперкальціурією [101]. К. Kaneko та співавт. (2011) встановлено, що кальцій-зв'язуючі білки можуть відігравати суттєву роль в утворенні сечових каменів у пацієнтів з гіперурикемією [102]. М. А. Cameron та співавт. (2006) стверджують, що гіперкальціурія, як чинник ризику утворення оксалатних каменів, зустрічається у більшості пацієнтів з ЦД 2 типу і огрядних осіб. При цьому в 70 % випадків відзначається зниження інгібіторної активності сечі у виді гіпоцитратурії [103].

Однією з причин гіпероксалурії у хворих на МС вважають збільшення ендогенного синтезу оксалатів з ендогенних глікогенних амінокислот [104]. ІР може гіпотетично збільшувати пул глюкози, тому глікемічний профіль S. Yamaguchi (2011) вважає маркером обміну, оскільки метаболізм глюкози тісно пов'язаний з ендогенним синтезом оксалатів [105]. Y. Kabeya та співавт. (2012) вуглеводний профіль розглядають як незалежний фактор розвитку СКХ [106].

Результати дослідження стану здоров'я і харчування (NHANS III), проведеного в США у 1988-1994 рр., що охопило 8814 осіб, продемонстрували тісний кореляційний зв'язок між МС і випадками СКХ. Наявність одночасно 4 і більше компонентів МС, збільшував ризик розвитку СКХ приблизно удвічі [107]. Окремі компоненти МС, такі як абдомінальне ожиріння, АГ, гіперглікемія і ЦД 2 типу незалежно корелювали з підвищеним ризиком нефролітіазу. Так, продемонстровано, що при підвищенні числа компонентів МС пропорційно збільшується каменеутворення [107]. Дані кількох популяційних досліджень вказують на підвищений ризик розвитку СКХ у хворих з МС і ожирінням. При цьому у пацієнтів з ожирінням частіше зустрічаються камені, що складаються з сечової кислоти [68, 108].

Основна фізіологічна функція інсуліну полягає у забезпеченні нормального рівня глюкози в крові та підтримці адекватного обміну глюкози як основного джерела енергії в клітині [109]. ІР має не лише

ендокринологічний аспект як рання стадія ЦД 2 типу. Розвиток ІР призводить до негативних патофізіологічних системних реакцій, які ініціюють механізми дестабілізації клітин і тканин внутрішніх органів, включаючи нирки, викликаючи в них анатомо-функціональні порушення. Ушкоджуюча дія гіперинсулінемії/ІР на ниркову паренхіму обумовлена кількома механізмами [110].

ІР спричиняє порушення структури і функції нервової тканини (нейропатії), що через системні і місцеві вазоконстрикторні реакції (ендотеліальна дисфункція) посилює порушення ниркового кровообігу в результаті порушення динамічної рівноваги між провідними вазомодуляторами – оксидом азоту (NO) і ендотеліном-1 з переважанням ефектів останнього [111]. Для нирок це означає спазми артеріол клубочків, порушення трофіки нирки, ниркового кровотоку, мікроциркуляції і клубочкової фільтрації, гіпоксію і ішемію ниркової паренхіми [111]. Ренальна вісцеральна нейропатія, тривалий час протікає безсимптомно чи з мінімальними клінічними проявами з боку нирок [112]. Ішемія і гіпоксія тканини нирок внаслідок ІР індукує компенсаторний каскад активації системи «ренін-ангіотензин-альдостерон», яка сприяє подальшому прогресуванню функціональних і мікроциркуляторних порушень у нирках [113].

Будь-яка нейропатія асоціюється з активацією системи перекисного окислення ліпідів – системним оксидативним стресом, який є потужним чинником, що пошкоджує клітини канальцевого епітелію і гломерулярного апарату нирок, з порушенням їх функцій фільтрації, секреції, екскреції і реабсорбції [114]. Підвищений вміст глюкози в крові або порушення чутливості до неї клітин сприяє глікозилюванню клітинних білків і може ініціювати серію аутоокислюваних реакцій, які завершуються утворенням і накопиченням кінцевих продуктів глікозилювання у паренхімі нирок [115]. Ці механізми беруть участь як в процесах ниркового каменеутворення, так і в

розвитку і підтримці запальних захворювань нирок, багаторазово посилюючи нефротоксичні ефекти мікроорганізмів, що викликають пієлонефрит [116].

ІР і ожиріння ініціюють системне хронічне запалення, що бере участь в реалізації ще одного механізму пошкодження тканини нирок – ренальної ліпотоксичності [117, 118]. Надлишок жирних кислот в умовах накопичення тригліцеридів у паренхіматозних клітинах цілого ряду тканин, включаючи ренальний епітелій, призводить до хронічної дисфункції клітин внаслідок їх ушкодження [119, 120]. Тригліцериди володіють токсичністю, обумовленою неестерифікованими жирними кислотами з довгим ланцюгом та їх продуктами (кераміди і діацилгліцероли). У нирках ці метаболіти здатні викликати і посилювати пошкодження гломерулярного і канальцевого апарату, що веде до розвитку протеїнурії як результату функціонального перевантаження мембран нефронів ліпідами, виникненню і прогресуванню нефропатії [121, 122].

Ожиріння в останні роки вважають важливим фактором ризику розвитку СКХ. При розвитку і прогресуванні ожиріння різко знижується експресія гену рецептора інсуліну, що веде до зменшенню щільності рецепторів на поверхні клітин і виникненню ІР [123]. Показано що на ожиріння страждають, переважно, населення індустріально розвинених регіонів світу, тобто регіонів, для яких також характерним є поширення СКХ [124]. С. D. Scales та співавт. (2012) досліджували поширеність СКХ в США. Встановлено пряму кореляцію між захворюваністю на уролітіаз і ступенем надмірної ваги і ожирінням як у чоловіків, так і у жінок. Відмічено, що частота СКХ у чоловіків і жінок, що страждають на ожиріння, вище, ніж в осіб з нормальною вагою в 1,7 і в 2,2 рази, відповідно [125]. За даними Н. А. Mosli та співавт. (2013), серед когорти хворих ($n=138$) з нефролітіазом у 64 (46 %) встановлена надмірна масу тіла з $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$ і у 74 (54 %) – ожиріння з $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$. Близько 95 % каменів містили оксалат кальцію і більш 50 % містили сечову кислоту. За висновками авторів, що ниркові

камені в осіб з надмірною масою тіла і ожирінням та нефролітіазом в основному складаються з оксалату кальцію і сечової кислоти [126].

У дослідженні T. Zimmerer та співавт. (2009) у пацієнтів з ЦД 2 типу частота уратного нефролітіазу була в 6 разів вище, ніж у пацієнтів із загальної популяції [127]. W. L. Strohmaier та співавт. (2012) повідомляють про більш високу поширеність компонентів МС, таких як ожиріння, ЦД 2 типу, порушення толерантності до глюкози і гіпертригліцеридемія у пацієнтів з сечокислим уролітіазом [128]. За даними K. V. Hari Kumar та K. D. Modi (2011), ЦД 2 типу є незалежним чинником ризику формування каменів з сечової кислоти [129]. Авторами вивчалися фактори ризику розвитку сечокислого нефролітіазу і оцінений їх взаємозв'язок. При цьому, рН сечі обернено корелювала з масою тіла, ІМТ і ліпопротеїнами низької щільності. Також показана зворотна кореляція з віком і тривалістю захворювання. Зроблений висновок, що низький рівень рН сечі є основним чинником ризику формування сечокислого нефролітіазу у пацієнтів з ЦД 2 типу. Вищий ІМТ ще більше посилює цей ризик [129]. A. Losito та співавт. (2009) при обстеженні пацієнтів з епізодом СКХ (n=234) у 35 % було діагностовано АГ. При цьому пацієнти з АГ були старші за віком і мали більший ІМТ, нижчу рН сечі ($5,6 \pm 0,4$ у порівнянні з $6,0 \pm 0,5$ – у пацієнтів без АГ). За висновками авторів, АГ є незалежним фактором ризику формування сечокислих конкрементів [130]. Аналогічні дані отримано A. Cupisti та співавт. (2014), які стверджують, що СКХ має розглядатися як системний розлад, предиктором якого є АГ. При цьому, у пацієнтів з АГ при збільшенні ІМТ підвищується концентрація і екскреція сечової кислоти [131].

За даними ряду досліджень, у формування сечокислих каменів виділяють три патофізіологічні механізми: 1) різко кислу рН сечі; 2) низький діурез, пов'язаний з недостатнім вживанням рідини; 3) гіперурикозурію [121, 132]. Як підкреслюють F. Domingos та A. Serra (2014), при МС висока кислотність сечі ($\text{pH} \leq 5,5$), що обумовлено ІР і гіперінсулініемією (основними компонентами патогенезу МС), є найбільш важливим патогенетичним

чинником. Відомо, що в різко кислому середовищі розчинність сечової кислоти знижується. Слабкорозчинна сечова кислота кристалізується у сечових шляхах і перетворюється у сечові камені [115].

В дослідженні W. M. Li (2009) показано, що рН сечі зменшується зі збільшенням ІМТ. Автори повідомили, що більш високий відсоток утворення сечокислих каменів був у хворих з ожирінням (53,1 %) у порівнянні з частотою формування у них кальцієво-фосфатних каменів (34,3 %), каменів з кальцієм (38,7 %) і кальцій-оксалатних каменів (42,7 %) [133]. N. M. Maalouf та співавт. (2007) стверджують, що зі збільшенням числа компонентів МС (0, 1, 2, 3, 4, 5) рН сечі зменшується (6,15; 6,10; 5,99; 5,85 і 5,69, відповідно). Виявлено також, що компонентами МС, що достовірно пов'язані з рН сечі, є ІМТ, С-реактивний білок, глюкоза сироватки і рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Також авторами показано зниження екскреції амонію у пацієнтів з МС [134]. В іншому дослідженні N. M. Maalouf (2011) підкреслює більш високу поширеність ЦД 2 типу, порушеннях толерантності до глюкози і гіпертригліцеридемії при ниркових каменях сечокислового складу [135].

У нормі кислотно-лужний баланс сечі підтримується високопродуктивною амонієвою буферною системою. При надлишку кислот аміак (NH_3), що виділяється клітинами ниркових каналців, з'єднується з іонами водню (H^+) у ниркових каналцях, утворюючи іон амонію (NH_4^+) [136]. Інсулін показав себе як стимулятор ниркового амоніогенезу в нирках у експериментальних дослідженнях. Так J. Klisic та співавт. (2006) експериментально довели, що інсулін стимулює (Na^+/H^+) обмінник 3 типу в нирковому епітелії, що дозволяє тубулярному аміаку трансформуватися в амоній і, таким чином, створювати умови розвитку низької (кислої) рН сечі [137]. Коли були виявлені ці ефекти інсуліну в нирках, виникла думка, що ІР може порушувати як амоніогенез, так і екскрецію амонію у нирках [138].

Ще одним механізмом, окрім порушення роботи амонієвого буфера, що сприяє підвищенню кислотності сечі, є надмірна екскреція кислот. По даним дослідження S. T. Cho та співавт. (2013), у пацієнтів з МС відзначалася

достовірно більш висока екскреція кислот в порівнянні з контрольною групою [96]. К. Sakhaee та співавт. (2002) припустили, що підвищена ендогенна екскреція кислот і порушення екскреції NH_4^+ у пацієнтів з уратним нефролітіазом можуть бути пов'язані з ІР і розвитком ЦД 2 типу. Водночас, порушення кислотності сечі було виявлене як у хворих з гіперінсулінемією і СКХ, так і у пацієнтів без СКХ за наявності гіперінсулінемії [139]. За даними дослідження В. Н. Eisner та співавт. (2010), ІМТ безпосередньо пов'язаний з екскрецією сечової кислоти, рівнем сечової кислоти у сироватці крові і насиченістю сечі сечовою кислотою [140]. Додатково, як підкреслюють Е. Н. Taylor та співавт. (2006), пацієнти з АГ частіше мають сечокислі конкременти, ніж пацієнти без гіпертензії [141].

Окрім сечокислих конкрементів у пацієнтів з МС найчастіше зустрічаються камені з оксалату кальцію або змішані камені (сечова кислота/кальцій оксалат). Кристали сечової кислоти, якими перенасичена кисла сеча пацієнтів з МС, можуть слугувати центрами нуклеації для епітаксіального росту кристалів кальцію оксалату [142]. У дослідженні Е. С. Polat та співавт. (2015), у якому вивчався вплив МС на склад сечі у пацієнтів з кальцієво-оксалатними конкрементами, увійшли 198 пацієнтів, групу контролю склали 200 осіб, які не мали історії СКХ. Був знайдений взаємозв'язок між компонентами МС і ризиком кальцієвого нефролітіазу. Наявність ЦД достовірно корелювала з ризиком формування захворювання. Гіпертензія також значно підвищує ризик кальцієвого нефролітіазу при порівнянні з нормотензивними особами [143].

А. Ю. Шестаєв та співавт. (2014) вважають ІР, що властива хворим з ЦД 2 типу, можливою причиною високої концентрації щавлевої кислоти і низького рівня лимонної кислоти в сечі. Неприятливість клітин до інсуліну, на думку авторів, може збільшувати ендогенний синтез, як глюкози, так і оксалатів і негативно позначатися на внутрішньоклітинних обмінних процесах, а саме на циклі трикарбонових кислот, ключовим субстратом якого є цитрат (основний сольобілізатор сечі, який перешкоджає формуванню

кальцій-оксалатних конкрементів). Дані патогенетичні механізми, як відомо, можуть приводити до формування кальцій-оксалатних каменів [144]. У дослідженні A. Cupisti A та співавт. (2007) рівень IP (визначений за допомогою індексу НОМА) обернено корелював з екскрецією цитрату [145].

При обстеженні здорових молодих добровольців, використовуючи еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест, довели, що гіперінсулінемія збільшує екскрецію кальцію з сечею приблизно на 60 % без змін його концентрації в плазмі чи швидкості клубочкової фільтрації [146]. Ряд досліджень свідчать про наявність позитивної кореляції між ІМТ і екскрецією кальцію і оксалатів і позитивної – між ІМТ і екскрецією цитрату [147, 148]. При ретроспективному аналізі даних, отриманих K. Sakhaee та співавт. (2012) при обстеженні 109 осіб без СКХ (1 група) і 128 пацієнтів з кальцій-оксалатним нефролітіазом (2 група), було показано, що в 1 групі пацієнтів екскреція кальцію була вищою в осіб з МС і збільшувалась при збільшенні вираженості компонентів МС (з $3,6 \pm 1,8$ ммоль/добу при відсутності МС до $6,0 \pm 2,9$ ммоль/добу в осіб, що мають одночасно 4 компоненти МС. У пацієнтів 2 групи (з кальцій-оксалатним нефролітіазом) фактори ризику формування конкрементів (гіперкальциурія, гіпероксалурія) були виражені більше, але, при цьому, не були пов'язані з наявністю або відсутністю МС і ступенем його вираженості [149].

СКХ, як і МС, більше поширена в чоловічій популяції. За даними епідеміологічних досліджень, проведених у США, серед усіх пацієнтів, що страждають на СКХ, на долю чоловіків доводиться 62 % [13, 150]. У зв'язку з гендерними особливостями СКХ і МС, О. І. Аполіхіним та співавт. (2011) досліджено чинники ризику розвитку СКХ у чоловіків з МС [151]. Обстежено 25 чоловіків без епізодів СКХ в анамнезі і з відсутністю характерних скарг (1 група) і 20 чоловіків з різними формами СКХ і МС (2 група). При ультразвуковому дослідженні (УЗД) сечовивідної системи у 4 пацієнтів 1 групи уперше були виявлені конкременти у нирках, у 5 пацієнтів – візуалізувалися мікроліти в чашечках однієї або обох нирок. У всіх

пацієнтів обох груп виявлена підвищена ацидифікація сечі (медіана рН сечі – 5,7). У більшості пацієнтів відзначалася гіперурикозурія за відсутності або наявності гіперурикемії. При цьому у пацієнтів 2 групи порушення обміну сечової кислоти було більш вираженим. У 68 % пацієнтів 1 групи і у 80 % пацієнтів 2 групи виявлена гіперінсулінемія. У 5 пацієнтів 1 групи і 6 пацієнтів 2 групи відзначалася підвищена добова екскреція кальцію. Порушення обміну фосфатів в обох групах виявлено не було. На думку авторів, СКХ повинна розглядатися як компонент МС. Корекція ожиріння та ІР за допомогою дієти, зміни способу життя і медичної терапії може попередити розвиток СКХ, а також її рецидивування [151].

С. А. Головановим та співавт. (2015) у хворих на СКХ досліджений зв'язок ІМТ з деякими метаболічними показниками і хімічним складом конкрементів [152]. Матеріалом для дослідження послужили результати аналізу мінерального складу 437 сечових конкрементів від 200 чоловіків і 237 жінок з СКХ. Продемонстровано, що в осіб, що страждають на ожиріння і мають ІМТ вище 33,1 кг/м² існує значний ризик розвитку уратних сечових каменів, підвищена ймовірність формування струвитних каменів, при меншій схильності до утворення фосфатних каменів з карбонатапатиту. За висновками авторів, нормалізацію маси тіла у хворих на СКХ, в першу чергу при уратному нефролітіазі, слід розглядати як один з головних і патогенетично обґрунтованих методів дієвої профілактики і метафілактики захворювання [152]. Метою дослідження О. В. Константинова та співавт. (2013) стало виявлення можливого зв'язку абдомінального ожиріння і метаболічних чинників ризику СКХ у жінок (n=21) і чоловіків (n=33) з кальцієвими формами уролітіазу. Метафілактика, спрямована на усунення літогенних порушень в поєднанні з додатковою корекцією абдомінального ожиріння, АГ і порушень вуглеводного і ліпідного обмінів, дозволяє знизити повторне каменеутворення на 31 % [153].

1.3 Роль вітаміну D в патогенезі сечокам'яної хвороби

Також у даний час наукове товариство все більше уваги приділяє вітаміну D. Роль вітаміну D в патофізіології ЦД 2-го типу та нефролітіазу обговорюється вченими постійно. Взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну та ЦД 2-го типу був підтверджений після дослідження VDR гена та виявлення альфагідроксилази в беттаклітинах. Існує ряд механізмів, які можуть підтверджувати вплив дефіциту вітаміну D на патогенез ЦД 2-го типу. Впливаючи на будь-який з ключових учасників патогенезу ЦД 2 типу – інсулінорезистентність, запалення, секрецію інсуліну, вітамін D може впливати на розвиток і перебіг цього захворювання [154, 155]. За даними Holick MF та співавт., від 40 до 60 % світового населення мають недостатній вміст вітаміну D [156]. В нашій країні майже 80 % жителів мають дефіцит вітаміну D, та 13 % його недостатність. При цьому лише близько у 5 % населення визначається нормальний вміст вітаміну D [157].

Більш того, високий відсоток дефіциту вітаміну D та недостатня його корекція, за даними сучасних епідеміологічних досліджень, що проводились як в країнах Заходу, США, так і в Україні [157, 158], поєднується з ростом захворюваності на СКХ по всьому світу [159, 160, 185]. При цьому, ряд досліджень, що були спрямовані на вивчення концентрації та метаболізму вітаміну D у пацієнтів з кальцієвим уролітіазом, що не встановили патофізіологічної ролі вітаміну D та його метаболітів у формуванні кальцієвих конкрементів [162, 163]. Але у той же час проведена велика кількість досліджень в яких була підтверджена роль дефіциту вітаміну D у розвитку нефролітіазу [158, 159, 164]. Більш того, у багатьох пацієнтів з СКХ є недостатність або навіть дефіцит вітаміну D і зниження кісткової щільності [165]. У дослідженні M. Elkoushy та співавт. у пацієнтів з недостатністю або дефіцитом 25 (ОН) D набагато частіше зустрічалося підвищення екскреції каменеутворюючих речовин (кальцію, сечової кислоти, оксалатів, цистину) та зниження екскреції цитрату калію (основного солубілізатора сечі) і об'єму сечі, що також може бути фактором ризику уролітіазу [161]. Так в роботі J. Tang та співавт. доведено, що серед пацієнтів з каменями в нирках

свіжляється збільшення поширеності гіповітамінозу D [158]. В іншому дослідженні С. Рірілі та співавт. встановили, що у пацієнтів з рецидивуючим перебігом СКХ, дефіцит вітаміну D призводить до збільшення рівня паратгормону, який синтезується для підтримки стабільного рівня кальцію в плазмі, що й може призводити до виникнення гіперкальціурії [163].

З огляду на величезну палітру біологічних ефектів вітаміну D на організм людини, його участь в підтримці мінерального гомеостазу, електролітному обміні, імуномодуючу, антипроліферативну дію та інші, необхідність заповнення його дефіциту не може піддаватися сумніву. Також обґрунтовується необхідність подальшого вивчення доцільності та ефективності застосування вітаміну D у пацієнтів із кальцій-оксалатним уролітіазом.

Таким чином, результати численних епідеміологічних, експериментальних і клінічних досліджень свідчать, що все більше зростає увага фахівців до визначення ролі системних гормонально-метаболических чинників в патогенезі захворювань нирок. Особливий інтерес викликає один з ключових компонентів ЦД 2 типу і МС – інсулінорезистентність, що спричинює численні патофізіологічні ефекти, здатні призводити до розвитку і прогресуванню ряду нефрологічних і урологічних захворювань, у т. ч. СКХ. Раннє виявлення і корекція ІР у хворих з метаболічними порушеннями і захворюваннями нирок сприятимуть як патогенетичній профілактиці даних захворювань, так і оптимізації їх своєчасного лікування, стандартні схеми діагностики і терапії яких досі не враховують індивідуальні особливості гормонально-метаболического статусу пацієнта, а тому захворювання нерідко мають тривалий, рецидивуючий або прогресуючий характер.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу

Базами дослідження були ДУ «Інститут урології НАМН України» та Київський міський клінічний ендокринологічний центр. Період вивчення становив 2012–2018 роки. Генеральну сукупність склало 194 чоловік. Дослідження носило ретроспективний та проспективний характер. Перше представлено типологічною вибіркою 109 історій хвороб пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки після нефректомії (31) та однобічним процесом (78), які мали ЦД 2-го типу. Критеріями виключення другої складової були: обструкція верхніх сечових шляхів, гострий пієлонефрит, наявність ЦД 1-го типу та хронічної хвороби нирок 4 і 5 стадій. Відповідно до задач дослідження та особливостей первинного клінічного матеріалу було сформовано 5 наступних груп.

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

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

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

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

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

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

Розподіл всіх пацієнтів, що увійшли у дослідження представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів по групах спостереження.

Групи	Чоловіки, абс (%)	Жінки, абс (%)	Середній вік, роки ($\bar{X} \pm SD$)
I група – основна (хворі із СКХ єдиної нирки та ЦД 2-го типу), n=31	8 (25,8%)	23 (74,2%)	$57,3 \pm 11,9$
II група (пацієнти з одностороннім нефролітіазом та ЦД 2-го типу), n=78	25 (32,1%)	53 (67,9%)	$59,7 \pm 10,4$
III група порівняння (хворі з СКХ єдиної нирки без ЦД), n=47	16 (34,1%)	31 (65,9%)	$52,6 \pm 12,1$
IV група порівняння (пацієнти з єдиною «здоровою» ниркою без ЦД), n=18	7 (38,9%)	11 (61,1%)	$52,7 \pm 8,3$
Контрольна група (практично здорові пацієнти), n=20	9 (45,0%)	11 (55,0%)	$50,7 \pm 11,3$

Для опрацювання отриманого первинного матеріалу розробили спеціальну карту, що містила, паспортну частину, анамнез захворювань, та дані антропометрії, крім того враховували результати додаткових спеціальних методів обстеження, їх доповнювали даними, які отримані при безпосередньому динамічному активному спостереженні і первиною інформацією, що була отримана із амбулаторних карт.

Також нами була досліджена ефективність комплексного лікування розроблена з метою запобігання швидкого прогресування хронічної хвороби нирок та профілактики повторного каменеутворення у хворих на СКХ, що обтяжена ЦД 2-го типу. Контрольні обстеження: клініко-біохімічні тести (вміст креатиніну, сечовини, сечової кислоти, фосфору, іонізованого кальцію, вітаміну D, ПТГ, глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну плазми крові), аналіз сечі, транспорт солей та радіонуклідні дослідження – ДСРГ проводились на початку лікування, та через 6 місяців від початку проведеної терапії.

Дослідженням передбачене покращення якості лікування хворих на нефролітіаз єдиної нирки, ускладнений ЦД 2-го типу. За його результатами стало можливим обґрунтувати удосконалену комплексну схему і запропонувати доповнити стандартну вітаміном D, пентоксифіліном та альфаліпоєвою кислотою.

Всім пацієнтам обов'язково призначалась дієтотерапія. Рекомендовалась малокалорійна дієта, з обмеженням вуглеводів, що мають великий глікемічний індекс, жирів тваринного походження, більший відсоток жирів з рослинних джерел, збільшення кількості споживаної рідини та зменшення солі в їжі. Категорично заборонявся алкоголь.

Корекція цукрознижувальної терапії проводилась згідно вмісту глюкози крові натще, глікозильованого гемоглобіну та глікемічного профілю сумісно із ендокринологами.

Вітамін D призначався у вигляді капсул (Олідетрим®, Polpharma, Польща), при дотриманні рекомендацій Holick M. [156], в залежності від

вмісту вітаміну в плазмі хворого та ступеню ризику несприятливого перебігу СКХ. В залежності від вмісту вітаміну в плазмі хворого призначались наступні дозування: < 50 нмоль/л та наявності низького ступеня ризику несприятливого перебігу СКХ – 4000 МО на день; при помірному або високому – 4000-6000 МО/д на протязі 2-х місяців; 50-75 ммоль/л – 2000 МО на день при низькому та 4000 МО/д при високому та помірному, на протязі 2-х місяців. Всім хворим вітамін D призначався протягом 2 місяців, після чого робили 3-х місячну перерву проводили контрольне дослідження вмісту вітаміну, та повторно оцінювали наявні фактори ризику несприятливого перебігу СКХ індивідуально у кожного пацієнта. Після цього в залежності від отриманих контрольних даних призначали лікування ще на 2 місяці. Якщо вміст вітаміну був в межах норми та хворий відносився до низького ступеню ризику щодо несприятливого перебігу СКХ, він підлягав диспансерному спостереженню. При помірному та високому ризику з нормальним рівнем вітаміну D призначали підтримуючу терапію в дозі 1000 МО/д протягом 2-х місяців із послідуємим контролем іонізованого та загального кальцію в плазмі крові.

Для покращення внутрішньониркового кровотоку та профілактики поглиблення діабетичної мікроангіопатії хворим додатково призначались пентоксифілін (Трентал®, Sanofi Ltd, Індія) та альфаліпоєва кислота (Еспа-ліпон®, Esparma, Німеччина). Пентоксифілін застосовували у вигляді внутрішньовенних інфузій 400 мг у 400 мл 0,9 % розчину натрію хлориду 1 раз на добу протягом 10 діб, після чого per os 100 мг (Трентал®, Sanofi Ltd, Індія) по 2 таблетки 2 рази на день – 2 місяці. Альфаліпоєва кислота застосовувалась також як внутрішньовенно – 600 мг (24 мл) розводили у 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводили 1 раз на добу протягом 10 днів, та у подальшому призначали таблетовану форму – 600 мг 1 раз на добу протягом 2 місяців. Після 3-х місячної перерви, як було зазначене раніше проводили контрольне обстеження хворих, та повторяли курс лікування. Відмичалась хороша переносимість призначених препаратів, жоден із

пацієнтів не відмічав алергічних реакцій, та побічних ефектів і не відмовився від запропонованої терапії. При цьому всі пацієнти дотримувались рекомендацій щодо дієти питного режиму.

2.2. Методи дослідження

Передусім ми детально збирали анамнестичні дані – тривалість сечокам'яної хвороби, цукрового діабету, в пацієнтів із єдиною ниркою – коли та з якої причини виконувалась нефректомія. Враховувались антропометричні дані хворих – маса тіла (кг), зріст (см), індекс маси тіла (ІМТ) (кг/м²). Індекс маси тіла визначали як відношення маси тіла (кг) до квадрату зросту (м²):

$$IMT = \frac{M}{P^2},$$

де М – маса (кг); Р – зріст (м).

Клініко-лабораторні методи дослідження включали: загальний аналіз крові та сечі, біохімічні показники крові – креатинін, сечовина, сечова кислота, глюкоза крові, глікозильований гемоглобін (HbA1c), паратгормон, рівень іонізованого кальцію, фосфору, вміст вітаміну D. Для виконання загального аналізу крові із визначенням гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, кольорового показника, швидкості осідання еритроцитів, і лейкоцитарної формули застосовується аналізатор «Star Dust MC15» (Іспанія). Загальний аналіз сечі із визначенням кольору, прозорості, реакції (рН), питомої ваги, наявності нитритів, глюкози, кетонових тіл, уробіліногена, лейкоцитів, еритроцитів, циліндрів, епітеліальних клітин, білка, та мікроскопії осаду та наявності бактеріурії. . Визначення ступення бактеріурії проводили за допомогою бактеріологічного аналізу сечі та тесту із трифенілтетразолійхлоридом (ТТХ-тесту) за Simmons і Williams за модифікації В.С. Рябинського та В.Е. Родомана. Із інструментальних методів – УЗД, динамічна реносцинтиграфія, рентгенографія, при необхідності виконувалась спектральна комп'ютерна томографія, ЕКГ. Всі вищенаведені

обстеження здійснювались за загальноприйнятими методиками. Концентрацію креатиніну та фосфору у сироватці крові визначали колориметричним методом, вміст сечовини методом спектрофотометрії. Концентрацію ПТГ у плазмі крові визначали методом хемілюмінесцентного аналізу, вміст іонізованого кальцію іоноселективним методом, рівень вмісту вітаміну D виконували на імунохемілюмінесцентному аналізаторі моделі «ADVIA Centaur» фірми Siemens (Німеччина) методом твердофазного імуноферментного аналізу. Вітамін D визначали за вмістом 25(OH)D та виражали в нмоль/л плазми крові. Вміст глікозильованого гемоглобіну визначали за допомогою метода високопродуктивної рідинної хроматографії на фотометричному біохімічному аналізаторі моделі «Star Dust MC15» (Іспанія). Для виконання аналізу транспорту солей у пацієнтів вивчали показники плазми крові та добову сечу. Кальцій, фосфор та оксалати сечі визначали методом колориметрії. Для визначення рН сечі застосовували іонселективний метод.

Для оцінки функціонального стану нирки визначали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Для її розрахунку використовувалась формула Cockcroft - Gault. Дане рівняння представлено формулою: $\text{рШКФ (мл/хв)} = (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} \times (1,23 \text{ для чоловіків або } 1,05 \text{ для жінок}) / \text{креатинін крові}$. Гломерулярну гіперфільтрацію фіксували при величині ШКФ > 120 мл/хв, без поправки на масу тіла, без врахування статі та віку обстежених хворих [166].

З метою встановлення розмірів та локалізації каменів у нирках і/або в сечовивідних шляхах, а також для визначення порушень пасажу сечі проводили оглядову та екскреторну урографії. Для характеристики ренального кровообігу та анатомічної структури нирок та сечовивідних шляхів проводилось ультразвукове дослідження із доплерографією ниркових судин на рівні магістральної ниркової артерії, сегментарних, міждольових та дугових артерій. Ренальний кровотік оцінювали за показниками: пульсаційного індексу – PI, індексу резистентності – RI та систоло-

діастолічного співвідношення швидкостей – С/Д. З метою оцінки стану уродинаміки, визначали наявність викидів сечі з вічок сечоводів. УЗД проводили на апаратах «Aplio XG» (TOSHIBA, Японія) та «Xario 500» (TOSHIBA, Японія), використовували конвексні мультимодальні датчики 1,9–6,0 МГц.

Вивчали склад каменів, які відходили, або видалялись при хірургічному лікуванні. Дослідження проводилось у відділі ендоскопічної урології та літотрипсії ДУ «Інститут урології НАМН України». Спектральний аналіз конкрементів визначали за допомогою рентгенологічного дифрактометра загального призначення – апарат ДРОН-2 та у камерах РКД-57, з випромінюванням Fe (α , β) (30 кВ, 5 мА), попередньо конкременти подрібнювали, із застосуванням стандартної методики таблетування з бромідом калію (1 мг каменю на 150 мг броміду калію) на спектрометрі моделі UR-20 фірми «Carl Zeiss» (Німеччина).

Динамічна реносцинтиграфія (ДРСГ) виконувалась на кафедрі радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Дослідження здійснювали за стандартною методикою на гамма-камері ОФЕКТ-1. Запис сцинтиграфічної інформації та обробка отриманих результатів здійснювались за допомогою комп'ютерної програми SpectWork (Україна). У якості радіо фармацевтичного препарату (РФП) використовувався ^{99m}Tc -MDP (метилендіфосфонат). В залежності від маси тіла пацієнта розраховували активність РФП, що в середньому на дослідженнях вимірювалась згідно маси тіла хворого та в середньому була - 1,5-2 МБк/кг. Обстеження пацієнтів проводили в горизонтальному положенні тіла. Вимірювач розташовували під спину хворого. При цьому вертикальна вісь його проходила паралельно хребту, горизонтальна в ділянці 12 ребер. Після чого внутрішньовенно вводився РФП. Результати, що були отримані при обстеженні аналізувались за стандартною методикою. В ході проведення динамічної сцинтиграфії оцінювали обидві її фази, першу — непряму ренангіографію (НРАГ) – на протязі 1 хв після того, як було

введенню РФП та експозиція становила 1 кадр за 1 с. Другу – ДРСГ впродовж 30 хв після закінчення НРАГ, та експозиція 1 кадр в 20 с. При кількісному аналізі ренангіограм проводили розрахунок артеріальний приток та відповідно венозний відток, які вимірювались в секундах. Також оцінювали відносну венозну ємність – співвідношення вищенаведених показників. Фільтраційну функцію нирки визначали враховуючи час максимальної активності РФП над ниркою (T_{max}) і швидкість клубочкової фільтрації. Екскреторна функція оцінювалась за часом напіввиведення РФП із організму ($T_{1/2}$), та відсотком виведення РФП до 20-ї хвилини (T_{20}). Формули розрахунку ефективного ниркового плазмообігу (ЕНП) та ШКФ мали такий вигляд:

$$\text{ЕНП} = \frac{M \times 0,2}{T_{1/2} \times S} \text{ мл/хв};$$

$$\text{ШКФ} = \frac{M \times 0,09}{T_{1/2} \times S} \text{ мл/хв},$$

де M – маса тіла хворого (гр.); S – площа поверхні тіла хворого (m^2).

Статистична обробка даних проводилась за допомогою пакетів «Microsoft Exell» та «StatSoft Statistica v10.0». Одновибірковий тест Колмогорова-Смірнова застосовували при перевірці гіпотези про нормальний розподіл. Шляхом обчислення середніх значень оцінювали кількісні ознаки. Для визначення відмінностей було використано критерій Ст'юдента (t), критерій згоди χ^2 Пірсона, точний критерій Фішера (F), використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. З метою обґрунтування впливу різних факторів на перебіг СКХ у пацієнтів з ЦД 2-го типу використовували методику розрахунку відносного ризику (RR) та відповідно 95% довірчий інтервал (95% CI). Для визначення прогностичної значущості кожного фактору застосовували методику, що була запропонована О.П. Мінцером та ґрунтується на критерії Ст'юдента. Основа цього методу – це порівняння частот несприятливого перебігу в пацієнтів при присутності показника, який вивчається, із середнім показником частоти несприятливого перебігу в когорті усіх хворих, які були обстежені на ту ж саму ознаку. Оцінку зв'язку

між показниками визначали за допомогою методу рангової кореляції Спірмана (r). Для оцінки стану хворих до і після лікування використовувався t -критерій для двох залежних (парних) вибірок. Нульова гіпотеза також свідчить про відсутність відмінностей (середнє значення різниці спостережень в двох групах дорівнює нулю). Результати вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

3.1. Порівняльний аналіз результатів обстеження пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки та однобічним процесом із супутнім цукровим діабетом 2-го типу

В даному підрозділі представлено порівняльний аналіз даних обстеження всіх хворих із СКХ, що обтяжена ЦД 2-го типу, тобто пацієнтів І-ї та ІІ-ї групи спостереження. І-а група – хворі із СКХ єдиної нирки та ЦД 2-го типу та відповідно ІІ-а – хворі з однобічним нефролітіазом та ЦД.

Проводячи аналіз даних історій хвороб пацієнтів з супутнім цукровим діабетом 2 типу, статистично значущої різниці за віково-статевою ознакою та ІМТ між хворими з єдиною ниркою та двома функціонуючими нирками не виявлено. Медіана віку у групі пацієнтів з єдиною ниркою була 61,0 (53,0; 66,0) $57,3 \pm 11,9$ років, в групі однобічного нефролітіазу 60,5 (52,0; 66,0) $59,7 \pm 10,4$ років. Жінок було більше ніж чоловіків в обох групах (табл. 3.1, 3.2, 3.3): 74,2 % та 67,9 % відповідно.

Таблиця 3.1

Розподіл всіх хворих із супутнім цукровим діабетом за віком та статтю.

Вік	Всього			чоловіки			Жінки		
	Абс.	%	m	Абс.	%	m	Абс.	%	m
30-39	5	4,7	2,0	1	3,1	3,1	4	5,2	2,5
40-49	14	12,8	3,2	4	12,5	5,8	10	13,0	3,8
50-59	25	22,9	4,0	7	21,9	7,3	18	23,4	4,8
60-69	51	46,8	4,8	13	40,6	8,7	38	49,4	5,7
70 і більш	14	12,8	3,2	7	21,9	7,3	7	9,0	3,3
Разом	109	100		32	100		77	100	

Таблиця 3.2

Розподіл за віком та статтю хворих I-ої групи.

Вік	Всього			чоловіки			Жінки		
	Абс.	%	m	Абс.	%	m	Абс.	%	m
30-39	3	9,7	5,3	1	12,5	11,7	2	8,7	5,9
40-49	3	9,7	5,3	0	0,0	-	3	13,0	7,0
50-59	6	19,3	7,1	2	25,0	15,3	4	17,4	7,9
60-69	16	51,6	9,0	4	50,0	17,7	12	52,2	10,4
70 і більш	3	9,7	5,3	1	12,5	11,7	2	8,7	5,9
Разом	31	100		8	100		23	100	

Таблиця 3.3

Розподіл за віком та статтю хворих II-ої групи.

Вік	Всього			Чоловіки			Жінки		
	Абс.	%	m	Абс.	%	m	Абс.	%	m
30-39	2	2,6	1,8	1	4,0	3,9	1	1,9	1,9
40-49	11	14,1	3,9	4	16,0	7,3	7	13,2	4,6
50-59	19	24,4	4,9	5	20,0	8,0	14	26,4	11,8
60-69	35	44,8	5,6	9	36,0	9,6	26	49,1	6,9
70 і більш	11	14,1	3,9	6	24,0	8,5	5	9,4	4,0
Разом	78	100		25	100		53	100	

Медіана ІМТ у хворих I-ої групи становила 31,16 (27,92; 35,26) кг/м², в II-й групі 29,34 (26,88; 34,40) кг/м², тобто в обох групах переважали хворі з ожирінням, при цьому майже 25 % пацієнтів з ожирінням II та III ступеню.

Середня тривалість перебігу СКХ (табл. 3.4) була більше ніж в 1,5 рази вище у пацієнтів I-ї групи ($p=0,007$), в той же час відсоток хворих з вперше діагностованим уролітіазом був майже однаковим по групах, при єдиній нирці 5 чоловік (16,1%), серед пацієнтів з двома нирками 15 (19,2%) та 20 (18,3%) з усієї когорти. Також з анамнезу з'ясовано, що одну або дві операції з приводу СКХ вже перенесли 8 (25,8%) чоловік I-ї групи (не враховували операції видалення контрлатерної нирки, що виконувалась по причині уролітіазу, або його ускладнення), та 25 (32,1%) серед пацієнтів II-ї групи. Більше 2-х операцій було у 6 (19,4%) серед хворих I-ї групи, та у 8 (10,3%) відповідно в II-й групі, тобто суттєвої різниці за кількістю виконаних операцій з приводу СКХ між групами не знайдено ($p=0,201$). У 18 (61,0%) хворих з єдиною ниркою причиною видалення контрлатеральної нирки була СКХ або її ускладнення – коралоподібні і множинні камені, гнійний калькульозний пієлонефрит. Серед пацієнтів з єдиною ниркою в першій рік після нефректомії у 2 (7,0%) осіб розвинулась СКХ, та у 13 (42,0%) в перші 5 років.

Таблиця 3.4

Характеристика груп за тривалістю перебігу СКХ та ЦД, ($\bar{x} \pm SD$).

Критерій	I група, n=31	II група, n=78	Рівень значимості відмінності, p
Тривалість перебігу ЦД, роки	8,1±6,5	10,1±6,1	0,12
Тривалість перебігу СКХ, роки	12,7±10,9	7,5±7,0	0,007

Статистично значущої різниці за стажом ЦД 2-го типу між групами виявлено не було (табл. 3.4), у всій сукупності пацієнтів середній показник його становив $9,6 \pm 6,3$ років. З метою оцінки ЦД 2-го типу як можливого

предиктору розвитку уролітіазу у обстежених хворих, було проаналізовано стаж ЦД 2-го типу та СКХ. Встановлено, що у 64 (82 %) хворих з двома нирками час дебюту ЦД 2-го типу передував розвитку СКХ, тоді як серед пацієнтів з єдиною ниркою лише у 15 (49 %). Для перевірки відмінності в 2 групах за цим показником ми скористалися критерієм згоди χ^2 Пірсона, який становить $\chi^2=12.603$ ($p<0,001$), що більше критичного значення 3,841; $p=0,05$ при одній ступені свободи отже, існує статистично значуща відмінність у взаємозв'язку розвитку уролітіазу з ЦД 2-го типу у осіб з єдиною ниркою та у пацієнтів з двома нирками. У 10 (67%) з цих 15 хворих термін життя з єдиною ниркою превалював над стажем СКХ. На основі цього факту можна припустити, що у цих хворих фактором ризику розвитку СКХ послужила саме наявність єдиної нирки, а ЦД 2-го типу послужив конфаундером.

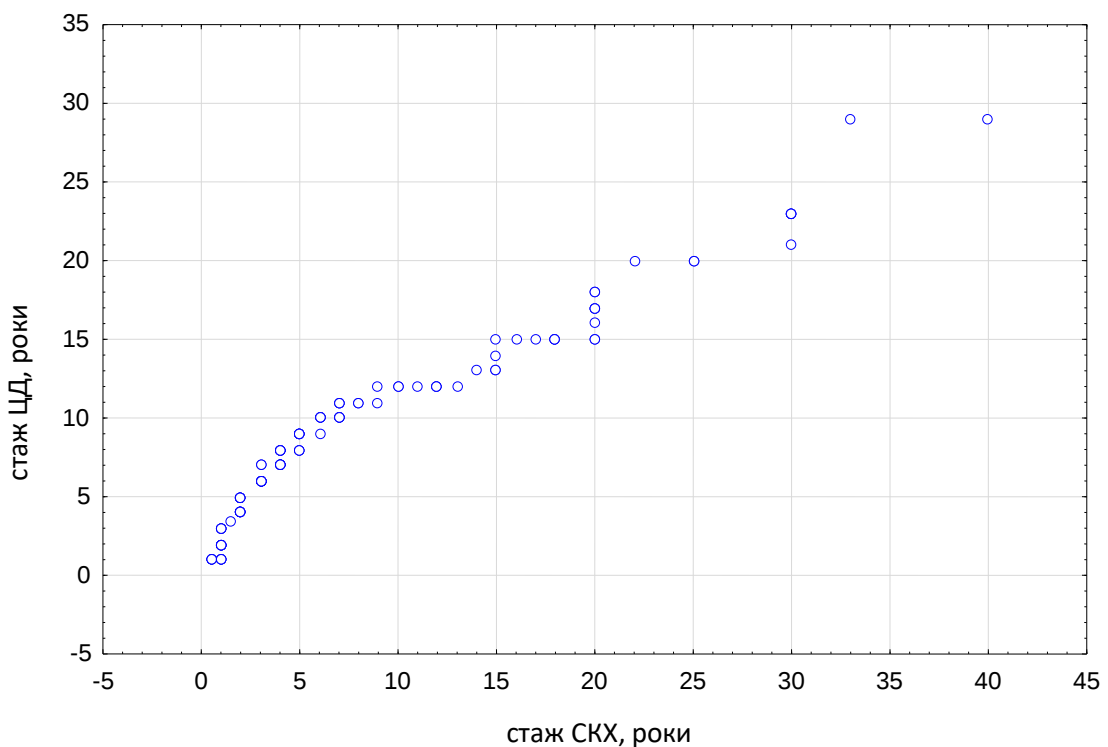


Рис. 3.1 Взаємозв'язок стажу цукрового діабету та сечокам'яної хвороби у пацієнтів I-ї та II-ї груп.

При проведенні ж кореляційного аналізу Пірсона у всій когорти осіб з цукровим діабетом 2-го типу, виявили прямий кореляційний зв'язок між такими показниками, як стаж ЦД та СКХ (рис. 3.1), значення коефіцієнта рангової кореляції становило $r=+0,43$; $p<0,001$. Зазначене більшою мірою свідчить про коморбідність, що обтяжує стан хворих, якщо враховувати при цьому ще й їх віковий склад. Останній обумовлює в сукупності наявність хвороб серцево-судинної системи. Проявом їх, зокрема, є артеріальна гіпертензія. Рівні артеріального тиску (АТ) в І-й групі перевищували величини відповідних показників серед осіб II-ої групи. Серед пацієнтів I-ої групи рівень АТ у 14 (45,2 %) хворих перевищував 140/90 мм рт. ст., в II-й групі у 21 (26,9 %). На табл. 3.5 представлені дані показників систолічного та діастолічного АТ по групах.

Таблиця 3.5

Розподіл груп за показником артеріального тиску, ($\bar{X} \pm SD$).

Критерій	I група, n=31	II група, n=78	Рівень значимості відмінності, p
САТ, мм рт.ст.	149,7 $\pm$ 15,3	136,4 $\pm$ 12,9	0,05
ДАТ, мм рт.ст.	88,4 $\pm$ 9,8	82,2 $\pm$ 7,1	0,01

Практично у всіх пацієнтів (93,6 %) з цукровим діабетом 2 типу спостерігалась діабетична ангіопатія 1 чи 2 ступеню, та майже 75 % всіх хворих мали діабетичну полінейропатію та ретинопатію. Як видно з табл. 3.6, за ступенем перебіг ЦД 2 типу вірогідно частіше був тяжким в групі хворих з двома нирками 57 (73,1 %), ніж з єдиною – 14 (43,7 %), ($\chi^2=8.528$; $p<0,01$). Зазначене можна пояснити, як і більшою його тривалістю у перших, так і кращою корекцією гіперглікемії у хворих з єдиною ниркою. Про це свідчить й показник глікозильованого гемоглобіну, який був достовірно нижче серед

останніх. Зазначене знайшло своє підтвердження й при аналізі цукрознижувальної терапії, яку отримували хворі [167].

Таблиця 3.6

Розподіл хворих за ступенем тяжкості ЦД 2-го типу.

Ступінь тяжкості ЦД	середній	тяжкий
I група, n=31	18 (56,3%)	14(43,7%)
II група, n=78	21(26,9 %)	57 (73,1%)
Разом	39 (35,5 %)	71 (64,5%)
χ^2	8,528	
Ступені свободи	1	
Рівень значущості	P=0,004	

Таблиця 3.7

Розподіл груп в залежності від цукрознижувальної терапії.

Цукрознижувальна терапія	Інсулінотерапія	Таблетовані лікарські засоби	Комбінація лікарських засобів
I група, n=31	5 (16,2%)	25 (80,6%)	1 (3,2%)
II група, n=78	7 (9,0 %)	51 (65,4%)	20 (25,6 %)
Разом	12 (10,0 %)	76 (70,9%)	21 (19,1%)
χ^2	7,558		
Ступені свободи	2		
Рівень значущості	P=0,023		

Також було проаналізовано вид цукрознижувальної терапії, що отримували хворі з ЦД 2 типу. З огляду на те, що число вибірок більше 2-х (три види терапії) то для цього аналізу ми розрахували значення критерію згоди χ^2 Пірсона за допомогою багатопільної (довільної) таблиці пов'язаності

(crosstabs). Дані представлено на табл. 3.7. Встановлено, що вдвічі більше пацієнтів I-ї групи підтримують рівень цукру крові інсулінотерапією (16,2%), тоді як кожен четвертий (25,6%) хворий з II-ї – комбінованим лікуванням, а саме: приймаючи інсулін та таблетовані гіпоглікемічні лікарські засоби (ЛЗ), при цьому χ^2 Пірсона становив: $\chi^2=7,558$ ($p=0,023$). Звертає на себе увагу частота застосування останніх, особливо у хворих з єдиною ниркою (80,6% проти 65,4% при двох нирках). Хоча з огляду на метафілактику СКХ, даний факт насторожує оскільки відомо, що призначення деяких груп таблетованих цукрознижувальних ЛЗ навпаки пов'язано з підвищеним ризиком каменеутворення[168]. При цьому, серед пацієнтів I-ї та II-ї груп, що отримували таблетовані гіпоглікемічні засоби, майже 59 % з них приймали препарати групи бігуанідів, зокрема метформін. Метформін, як показує ряд досліджень призводить до зрушення рН сечі в кислу сторону, чим підвищує ризику повторного каменеутворення [168].

Добова доза інсуліну, що отримували пацієнти та термін інсулінотерапії в обох групах істотно не відрізнялися. В осіб з єдиною ниркою доза становила $46,8 \pm 12,3$ ОД, термін інсулінотерапії $5,4 \pm 2,3$ роки, відповідно в групі пацієнтів з двома нирками $41,5 \pm 14,2$ ОД та $6,2 \pm 3,5$ років, ($p=0,68$). При цьому медіана ІМТ хворих, що перебували на інсулінотерапії, була нижче ніж у тих хто отримував таблетовані засоби або комбіноване лікування. Для оцінки цього факту ми використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, точний критерій Фішера (рис. 3.2) при 2-х ступенях свободи становив $F=3,165$ ($p=0,04$), що більше критичного значення (3,087; $p=0,05$ при двох ступенях свободи), отже, є статистично значуща залежність у хворих обох груп між ІМТ та видом цукрознижувальної терапії. З іншої сторони, за даними різних дослідників пацієнти, що мають високі показники ІМТ мають більший відсоток ризику виникнення уролітіазу, зокрема сечокислового (53%) [126, 128, 135].

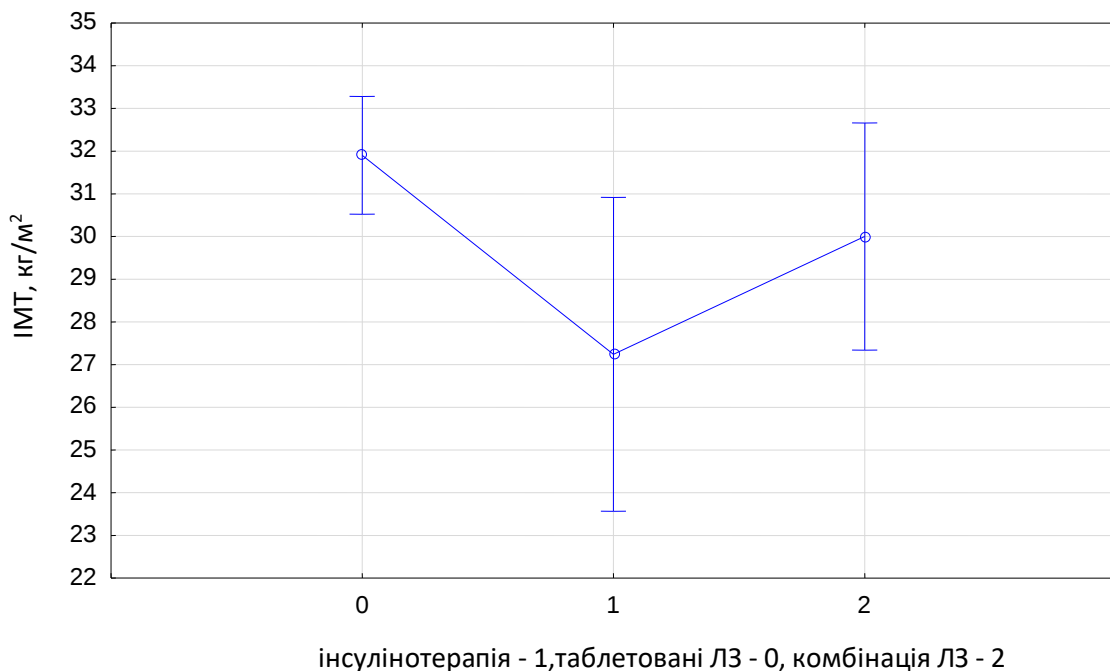


Рис. 3.2. Залежність ІМТ від виду гіпоклікемічної терапії у всіх хворих із СКХ, вказано медіанне значення та 95% ДІ.

Дані наведені в табл. 3.8 демонструють, що загальний аналіз крові та біохімічні показники плазми крові у пацієнтів обох груп майже не відрізнялись, ймовірно за рахунок того, що всі пацієнти були під диспансерним наглядом і чітко дотримувались відповідної терапії. Про це свідчить й аналіз показників вуглеводного обміну. Призначене лікування призвело й до поліпшення останнього, що можна оцінити за вмістом глюкози натще та глікозильованого гемоглобіну HbA1c в плазмі крові пацієнтів. За цими показниками майже у всіх пацієнтів спостерігалась компенсація або субкомпенсація ЦД. Цікавим виявився факт того, що достовірно нижчим показник HbA1c був у пацієнтів з єдиною ниркою ніж при двох функціонуючих ($7,6 \pm 0,9$ проти $8,1 \pm 1,3$ %; $p=0,03$). Можливо це пов'язано з тим, що більшість пацієнтів І-ї групи корегувала глюкозу крові за рахунок інсулінотерапії.

Таблиця 3.8

Характеристика хворих за біохімічними показниками та загальним аналізом крові, ($\bar{X} \pm SD$).

Критерій	I група, n=31	II група, n=78	Рівень значимості відмінності, p
Креатинін крові, мкмоль/л	147,1±25,5	105,2±20,1	0,28
Сечовина крові, ммоль/л	8,3±3,1	6,2±1,6	0,04
Сечова кислота крові, мкмоль/л	439,7±24,2	454,2±20,1	0,14
Глюкоза крові натще, ммоль/л	7,5±1,6	8,1±1,3	0,08
HbA _{1c} , %	7,6±0,9	8,7±1,8	0,03
Hb, г/л	124,0±13,3	130,0±16,4	0,06
Еритроцити крові, $\times 10^{12}$	4,1±0,5	4,3±0,6	0,64
Лейкоцити крові, $\times 10^9$	7,5±1,8	7,3±2,4	0,72
Тромбоцити крові, $\times 10^9$	241,9±67,9	247,2±74,1	0,78

Також варто відмітити, що серед пацієнтів II-ої групи фаза загострення калькульозного пієлонефриту мала місце у 24 (30,8 %) випадках, в I-й групі – у 16 (51,6%), ($\chi^2=4,149$; $p=0,04$). При розрахунку співвідношення шансів розвитку пієлонефриту (OR) у осіб з єдиною ниркою він становив 2,4 (95%

ДІ; 1,03-5,63). Тобто ризик розвитку пієлонефриту в І-й групі в 2,4 рази вище ніж у пацієнтів ІІ-ї групи.

Таблиця 3.9

Показники функціонального стану нирок, ($\bar{X} \pm SD$).

Показник, метод дослідження	І група n=31	ІІ група n=78	P
Кліренс креатиніну, Cockcroft – Gault, мл/хв.	59,6±17,4	79,5±25,7	0,03
Кількість осіб з гіперфільтрацією, абс (%)	5 (16,1%)	9 (11,5%)	$\chi^2=0,418^*$ (p=0,51)
Кількість осіб зі зниженою ШКФ, абс (%)	24 (77,4%)	42 (53,8%)	$\chi^2=4,221^*$ (p=0,04)

* - критерій згоди χ^2 Пірсона розрахований з поправкою Йейтса.

Вирішальне значення функціонального стану нирок у даній когорті хворих обумовило вивчення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), дані представлені в табл. 3.9. Для її розрахунку ми вважали доцільним використовувати формулу Cockcroft-Gault без поправки на масу тіла, оскільки більшість пацієнтів були з надмірною вагою, для яких формули без поправки на площу поверхні тіла вважаються більш інформативними [166]. Встановлено, що середні показники ШКФ достовірно були нижчими в групі пацієнтів з єдиною ниркою. Крім того, за кількістю пацієнтів зі зниженою ШКФ статистично значуща більшість також була даній групі, відповідно 77,4 % проти 53,8 % ($\chi^2=4,221$; p=0,04). Більший відсоток серед них був й осіб з гломерулярною гіперфільтрацією, що прогностично пов'язано з більш високими шансами швидкого зниження ренальної функції у даної категорії хворих [169].

При проведенні кореляційного аналізу Спірмена виявлена пряма помірна достовірна (p<0,05) кореляційна залежність між показником ШКФ: з

чоловічою статтю ($r=+0,35$); наявністю двох функціонуючих нирок ($r=+0,37$); гемоглобіном крові ($r=+0,40$); товщиною паренхіми нирки ($r=+0,46$); питомою вагою сечі ($r=+0,33$). Зворотньою вона виявилася: з віком ($r=-0,45$); тривалістю ЦД ($r=-0,42$), СКХ ($r=-0,38$); ступенем діабетичної ангіопатії ($r=-0,41$); рівнем протеїнурії ($r=-0,44$); тривалістю прийому таблетованих цукрознижувальних лікарських засобів ($r=-0,39$). Важливими виявилися кореляційні зв'язки з такими несприятливими факторами, що притаманні обома патологіям, як тривалість перебігу обох хвороб, рівень протеїнурії, ступінь ангіопатії, наявність гіпостенурії, нефросклерозу. Закономірно достатньо важливими виявилися й такі незалежні фактори негативного впливу на ренальну функцію, як вік, жіноча стать, єдина нирка [167]. Результати зв'язку клубочкової фільтрації зі стажем ЦД 2-го типу та СКХ серед хворих обох груп наведені на рис. 3.3, 3.4.

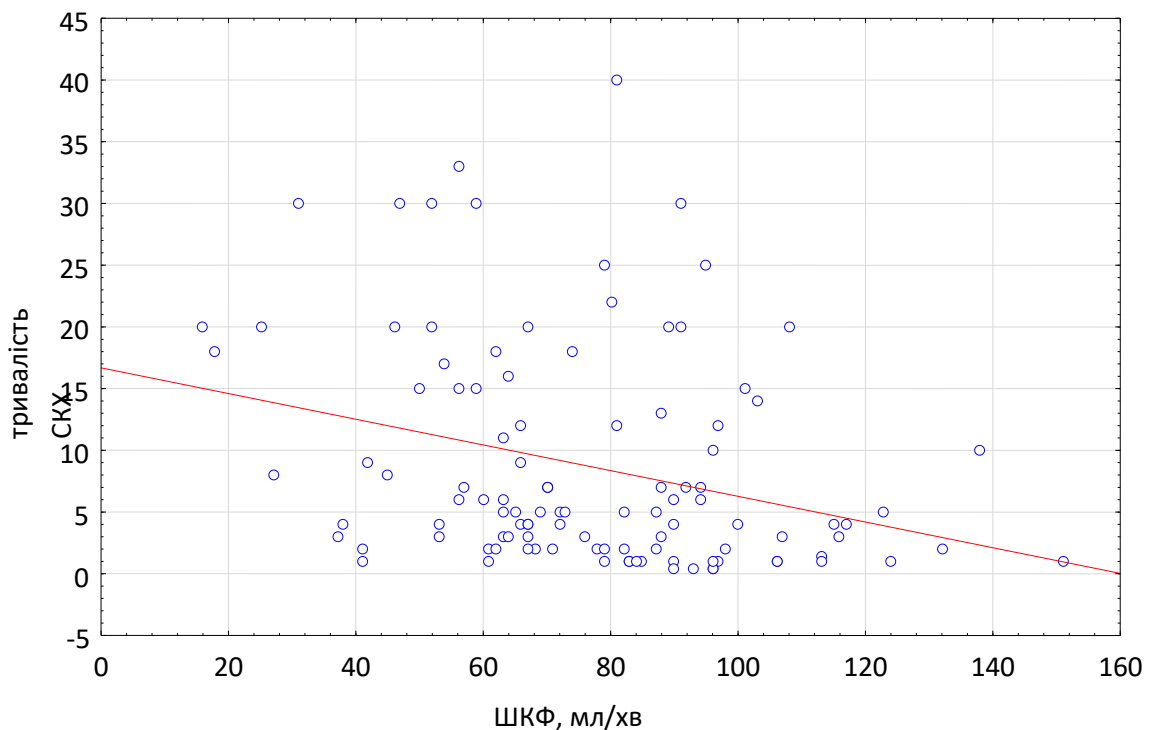


Рис. 3.3. Залежність ШКФ від тривалості сечокам'яної хвороби у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

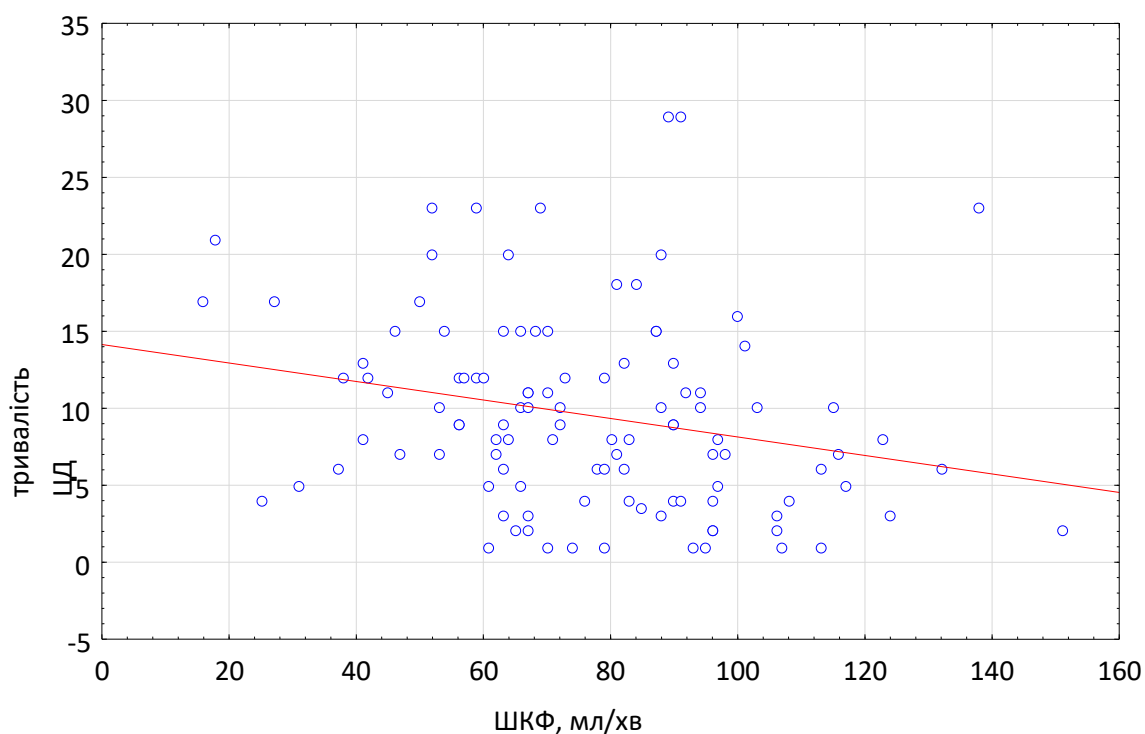


Рис. 3.4 Залежність ШКФ від тривалості цукрового діабету 2-го типу у хворих з сечокам'яною хворобою.

Вищенаведені результати оцінки кореляційних залежностей підтвердили наявність негативного впливу основних факторів ризику пов'язаних з перебігом ЦД 2-го типу та СКХ на ренальну функцію обстежених хворих, особливо осіб з єдиною ниркою.

Для оцінки відмінностей між пацієнтами групи єдиної нирки і осіб з двома нирками за показниками аналізу сечі нами також було проведено аналіз відповідно до критерію згоди χ^2 Пірсона, розрахованому для цих клінічних груп. Проведений аналіз представлений на табл. 3.10 показав відсутність різниці між 2 групами обстежених хворих із ЦД 2-го типу за рівнем протеїнурії ($\chi^2=3,547$; $p=0,31$), але при цьому лише у 5 (16,2%) пацієнтів I-ої групи цей показник був в межах норми.

Таблиця 3.10

Результати дослідження сечі пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Показник		I група, n=31 абс (%)	II група, n=78 абс (%)	χ^2 , (рівень значущості)
Питома вага	до 1010	11 (35,5%)	13 (16,7%)	4,575 (p=0,03)
	>1010	20 (64,5%)	65 (83,3%)	
Білок, г/л	<0,033	5 (16,2%)	26 (33,4%)	3,547 (p=0,31)
	0,033-0,066	9 (29,0%)	20 (25,6%)	
	0,067-1	16 (51,6%)	29 (37,2%)	
	>1	1 (3,2%)	3 (3,8%)	
Еритроцити, п/зр	≤ 10	26 (83,9%)	71 (91,0%)	1,159 (p=0,28)
	>10	5 (16,1%)	7 (9,0%)	
Лейкоцити, п/зр	≤ 12	13 (41,9%)	54 (69,3%)	6,988 (p=0,03)
	до 100	11 (35,5%)	15 (19,2%)	
	все п/з	7 (22,6%)	9 (11,5%)	
Солі	урати	11 (35,5%)	53 (67,9%)	9,691 (p=0,002)
	оксалати	17 (54,8%)	16 (20,5%)	
	немає даних	3 (9,7%)	9 (11,5%)	-
Реакція	кисла	31 (100%)	75 (96,2%)	1,266 (p=0,27)
	лужна	-	3 (3,8%)	

Не було відмінності й за реакцією сечі, у 97,2 % осіб у всій когорті хворих рН була кислою. 18 (58,1%) хворих з єдиною ниркою мали латентний перебіг або загострення хронічного пієлонефриту, тоді як серед осіб з двома нирками таких пацієнтів було майже в 2 рази менше (30,7%), ця відмінність

виявилась статистично значущою ($\chi^2=7,462$; $p=0,02$). Гіпостенурія спостерігалась у 11 (35,5%) хворих в I-й групі, в II-й це встановлено лише у 13 (16,7 %) осіб ($\chi^2=4,575$; $p=0,03$). Так само виявлена розбіжність між пацієнтами з однією ниркою та двома за видом кристалурії. Серед пацієнтів з єдиною ниркою в осаді сечі превалювали оксалати – майже у 55 % хворих, тоді як в групі осіб з двома нирками у 68 % були присутні солі сечової кислоти ($\chi^2=9,691$; $p=0,002$).

Таблиця 3.11

Розподіл хворих за розміром конкрементів, абс (%).

Розмір каменю, мм	до 5	5-10	11-20	>20
I група, n=31	10(32,3%)	6(19,4%)	11(35,4%)	4(12,9%)
II група, n=78	44(56,4%)	15(19,2%)	10 (12,8%)	9(11,5%)
Разом	54(49,1%)	22(20,0%)	21 (19,1%)	13(11,8%)
χ^2	8,545			
Ступені свободи	3			
Рівень значущості	P=0,036			

На табл. 3.11 представлені дані розподілу пацієнтів двох груп в залежності від розміру конкрементів. Для проведення подальшої порівняльної оцінки наведених даних ми розраховували значення критерію згоди χ^2 Пірсона за допомогою багатопільної таблиці пов'язаності. Аналіз показав, що достовірно (коефіцієнт χ^2 становив 8,545 ($p=0,036$), що більше критичного значення 7,815 при 3 ступенях свободи) більш «крупні» конкременти виявлено у хворих із однією ниркою. Каміні розміром більше 10 мм зафіксовано у 47 % хворих серед осіб з єдиною ниркою, тоді як в групі пацієнтів з двома нирками лише у 24 %.

3.2. Порівняльний аналіз результатів обстеження пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки із наявним та відсутнім супутнім цукровим діабетом 2-го типу

В даному підрозділі наведені дані аналізу клінічної характеристики та порівняння I-ої та III-ої груп спостереження. Варто нагадати, в I-гу групу увійшли хворі із СКХ єдиної нирки та супутнім цукровим діабетом 2-го типу, в II-гу із СКХ єдиної нирки без ЦД.

Таблиця 3.12

Розподіл всіх хворих з сечокам'яною хворобою єдиної нирки за віком та статтю.

Вік	Всього			чоловіки			жінки		
	Абс.	%	m	Абс.	%	m	Абс.	%	m
18-29	5	6,4	2,8	1	4,2	4,1	4	7,4	3,4
30-39	5	6,4	2,8	2	8,3	5,6	3	5,6	3,1
40-49	9	11,5	3,6	4	16,7	7,6	5	9,3	3,9
50-59	18	23,1	4,8	5	20,8	8,2	13	24,1	5,8
60-69	29	37,2	5,5	8	33,3	9,6	21	38,9	6,6
70 і більш	12	15,4	4,1	4	16,7	7,6	8	14,7	4,8
Разом	78	100		24	100		54	100	

Характеристика антропометричних даних у досліджуваних хворих представлена в таблицях 3.12-3.14. Достовірної різниці за віком не було виявлено ($p=0,49$), в I-й групі вік коливався від 31 до 80 років та становив $57,9 \pm 11,9$ років, в III-й вік коливався від 18 до 83 років, та склав $52,6 \pm 12,1$ років. Кількість жінок превалювала в обох групах дослідження, в I-й групі їх було 23 (74,2%), в III-й – 31 (65,9%).

Таблиця 3.13

Розподіл хворих III групи за віком та статтю.

Вік	Всього			чоловіки			жінки		
	Абс.	%	m	Абс.	%	m	Абс.	%	m
18-29	5	10,6	4,5	1	6,2	6,0	4	12,9	6,0
30-39	2	4,3	3,0	1	6,2	6,0	1	3,2	3,2
40-49	6	12,8	4,9	4	25,0	10,8	2	6,5	4,4
50-59	12	25,5	6,3	3	18,8	9,7	9	29,0	8,1
60-69	13	27,7	6,5	4	25,0	10,8	9	29,0	8,1
70 і більше	9	19,1	5,7	3	18,8	9,7	6	19,4	7,0
Разом	47	100		16	100		31	100	

Таблиця 3.14

Розподіл хворих I групи за віком та статтю.

Вік	Всього			чоловіки			Жінки		
	Абс.	%	m	Абс.	%	m	Абс.	%	m
30-39	3	9,7	5,3	1	12,5	11,7	2	8,7	5,9
40-49	3	9,7	5,3	0	0,0	-	3	13,0	7,0
50-59	6	19,3	7,1	2	25,0	15,3	4	17,4	7,9
60-69	16	51,6	9,0	4	50,0	17,7	12	52,2	10,4
70 і більше	3	9,7	5,3	1	12,5	11,7	2	8,7	5,9
Разом	31	100		8	100		23	100	

ІМТ був дещо вище в 1-й групі, та становив $31,3 \pm 5,1$ кг/м² при 95 % ДІ від 29,5 до 33,2, в 3-й групі склав 29,3 кг/м² при 95 % ДІ від 27,3 до 31,4. Зокрема пацієнтів з нормальним ІМТ в III-й групі було 13 (27,6 %), тоді як в I-й лише 2 (6,4 %).

За стороною єдиної нирки групи не відрізнялись, меншість становили пацієнти з єдиною правою ниркою, в І-й групі їх було 13 (41,9%), в ІІ-й 17 (36,1%) відповідно. За причиною видалення контрлатеральної нирки виділяли 3 підгрупи: 1 - СКХ та її ускладнення; 2 - пухлини нирок; 3 - інші причини (вроджені аномалії, травма, донор, зморщена нирка тощо). За цим показником статистично значущої різниці між групами пацієнтів не виявилось ($\chi^2=2.133$; $p=0,345$). Більшість (55,1 %) нефректотомій серед всієї когорти хворих з єдиною ниркою були виконані з причини СКХ та її ускладнень.

Таблиця 3.15

Розподіл хворих за тривалістю СКХ, абс (%).

Стаж СКХ	До 5 років	5-10 років	Більше 10
І група, n=31	11 (35,5%)	4 (12,9%)	16 (51,6%)
ІІ група, n=47	15 (31,9 %)	11 (23,4%)	21 (44,7 %)
Разом	26 (33,3 %)	15 (19,2%)	37 (47,4%)
χ^2	1,332		
Ступені свободи	2		
Рівень значущості	P=0,514		

В табл. 3.15 представлені дані порівняння хворих двох груп за тривалістю СКХ. Різниці за стажем СКХ серед порівняних груп не було виявлено та, як видно з таблиці у більшості пацієнтів тривалість СКХ перевищувала 10 років. В І-й групі стаж СКХ становив $12,7 \pm 4,9$ років при 95 % ДІ від 8,8 до 16,7, в ІІ-й тривалість СКХ становила $11,3 \pm 5,5$ років при 95 % ДІ від 8,5 до 14,1.

Крім того ми також проаналізували термін життя пацієнтів з єдиною ниркою, тобто час, який пройшов після нефректомії, достовірної різниці й за цим показником не було, результати представлені на табл. 3.16. У більшості пацієнтів обох груп термін життя з єдиною ниркою становив до 5 років, в I-й групі у 17 (54,9%) хворих, в III-й групі у 20 (42,6%). «Критичним» терміном став період більше 10 років після нефректомії, таких хворих було майже в 3 рази менше ніж з тривалістю до 10 років. Також цікавим виявився факт того, що доволі великий відсоток в обох групах становили пацієнти з терміном після нефректомії 1 рік та менше, відповідно в I-й групі 10 (32,3%), в III-й – 9 (19,1%) осіб, крім того трохи більше ніж у 20 % з них до нефректомії не було встановлено діагноз СКХ. Тобто СКХ вперше була діагностовано протягом року після видалення контрлатеральної нирки.

Таблиця 3.16

Розподіл хворих за часом після виконаної нефректомії, абс (%).

Термін	До 5 років	5-10 років	Більше 10
I група, n=31	17 (54,9%)	5 (16,1%)	9 (29,0%)
III група, n=47	20 (42,6 %)	15 (31,9%)	12 (25,5 %)
Разом	38 (47,5 %)	20 (25,6%)	21 (26,9%)
χ^2	2,495		
Ступені свободи	2		
Рівень значущості	P=0,288		

Відомий факт, що як і СКХ так і наявність єдиної нирки асоціюються з підвищеним ризиком артеріальної гіпертензії. На рис. 3.5 представлено порівняння I-ї та III-ї груп за показником систолічного артеріального тиску. Встановлено, що в I-й групі пацієнтів рівні АТ статистично значуще

перевищували відповідні показники у порівнянні з III-ю групою ($p=0,02$). В I-й групі рівень АТ у 14 (45,2 %) хворих перевищував 140/90 мм рт. ст., в III-й у 12 (25,5 %).

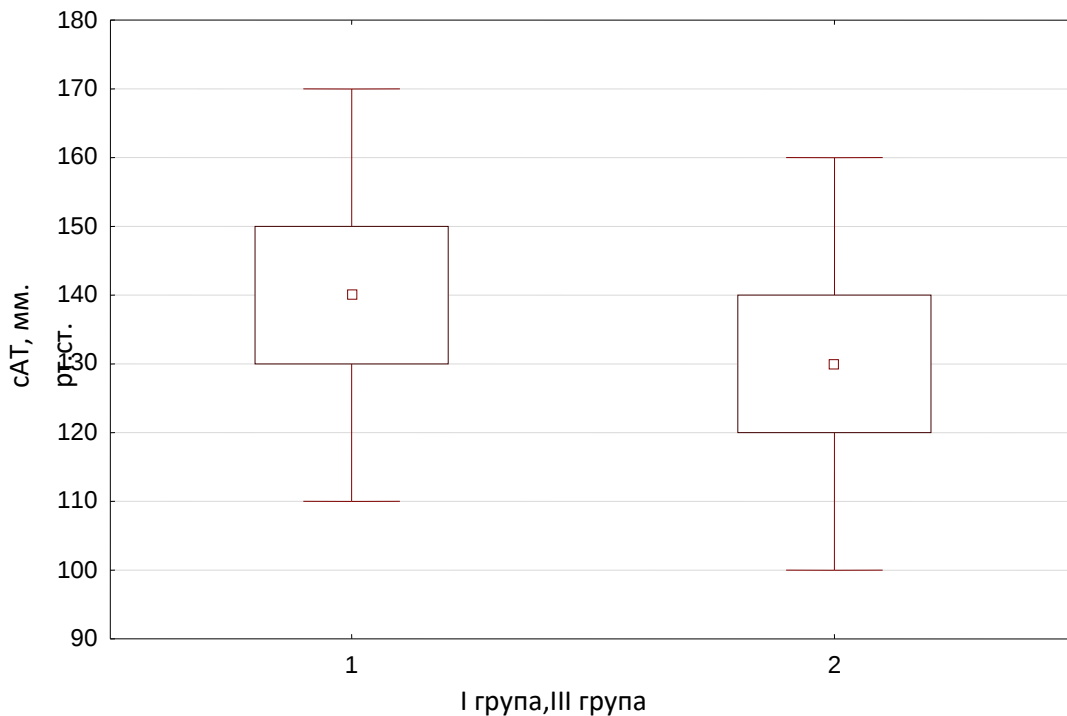


Рис. 3.5. Артеріальний тиск пацієнтів I та III груп, указане медіанне значення та (25%; 75%).

В табл. 3.17 представлені дані порівняльного аналізу за загальним аналізом крові та біохімічними показниками сироватки крові. З матеріалів таблиці видно, що групи достовірно відрізнялись лише за вмістом сечової кислоти крові, лейкоцитів та звичайно рівнем глюкози натще. Показник вмісту сечової кислоти був вище в I-й групі пацієнтів, що закономірно пов'язано саме з перебігом ЦД 2-го типу. Так у 9 (29 %) пацієнтів з супутнім ЦД 2-го типу виявлена гіперурикемія тоді, як в III-й групі лише у 4 (8,5 %). Оцінку вмісту лейкоцитів крові між групами було проведено за допомогою критерію Манна-Уїтні тому, що при перевірці даний показник не узгоджується з теорією про нормальний розподіл. Та, попри майже

однаковому середньому значенню в обох групах, виявлена статистично значуща різниця ($p=0,01$), вірогідно за рахунок наявності в III-й групі декількох пацієнтів з вмістом лейкоцитів крові $> 20 \times 10^9$.

Таблиця 3.17

Біохімічні показники та показники загального аналізу крові, ($\bar{X} \pm SD$).

Показник	I група, n=31	III група, n=47	Рівень значимості відмінності, p
Креатинін крові, мкмоль/л	147,1 $\pm$ 25,5	100,5 $\pm$ 22,4	0,66
Сечовина крові, ммоль/л	8,3 $\pm$ 3,1	6,1 $\pm$ 2,4	0,06
Сечова кислота крові, мкмоль/л	439,7 $\pm$ 24,2	354,2 $\pm$ 27,1	0,04
Глюкоза крові натще, ммоль/л	7,5 $\pm$ 1,6	4,2 $\pm$ 0,65	<0,001
Нв, г/л	124,0 $\pm$ 13,3	128,5 $\pm$ 15,2	0,18
Еритроцити крові, $\times 10^{12}/л$	4,1 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,5	0,64
Лейкоцити крові, $\times 10^9/л$	7,5 $\pm$ 1,8	7,4 $\pm$ 5,9	0,01*
Тромбоцити крові, $\times 10^9/л$	241,9 $\pm$ 67,9	243,4 $\pm$ 82,2	0,93

* - з урахуванням перевірки гіпотези про нормальний розподіл, оцінку вмісту лейкоцитів крові між групами було проведено за допомогою критерію Манна-Уїтні.

Результати оцінки величини ШКФ пацієнтів з єдиною ниркою представлені в табл. 3.18. Як видно з даних таблиці середній показник ШКФ в I-й групі був нижче, але кількість пацієнтів з гломерулярною

гіперфільтрацією була більше ніж в III-й, відповідно 16,1 % та 4,3 %. Нормальні ж показники клубочкової фільтрації виявлено тільки у 8 (25,8 %) осіб з I-ї групи, та у 18 (38,3 %) пацієнтів в III-й.

Таблиця 3.18

Характеристика хворих за функціональним станом нирок, ($\bar{X} \pm SD$).

Показник, метод дослідження	I група, n=31	III група, n=47	Рівень значимості відмінності, p
Кліренс креатиніну, Cockcroft – Gault, мл/хв.	59,6±17,4	68,4±23,2	0,22
Кількість осіб з гіперфільтрацією, абс (%)	5 (16,1%)	2 (4,3%)	F=0,107 (p>0,05)
Кількість осіб зі зниженою ШКФ, абс (%)	23 (74,2%)	29 (61,7%)	$\chi^2=1,312^*$ (p=0,25)

* - критерій згоди χ^2 Пірсона розрахований з поправкою Йейтса.

Аналіз відмінностей за показниками загального аналізу сечі між двома групами представлений на табл. 3.19. Рівень протеїнурії статистично значуще був вище у пацієнтів I-ї групи, лише у 5 (16,2%) пацієнтів він був в межах норми, відповідно в III-й у 18 (38,3%). Не було виявлено відмінності за реакцією сечі, майже у всій когорті хворих рН була кислою. Вміст лейкоцитів сечі було в межах норми лише у 13 (41,9%) хворих I-ї групи, тоді як серед осіб III-ї групи таких пацієнтів було майже в 1,5 рази більше – 61,7%. Розбіжності між пацієнтами двох груп за видом кристалурії виявлено не було, у більшості пацієнтів в обох групах в осаді сечі превалювали оксалати. На відміну від даних, що були отримані при оцінці показників загального аналізу сечі у хворих з однобічним нефролітіазом, де у більшості випадків (68%) визначались солі сечової кислоти.

Таблиця 3.19

Результати дослідження сечі пацієнтів I та III груп, абс (%).

Показник		I група, n=31 абс (%)	III група, n=47 абс (%)	χ^2 , (рівень значущості)
Питома вага	до 1010	11 (35,5%)	14 (29,8%)	0,278 (p=0,59)
	>1010	20 (64,5%)	33 (70,2%)	
Білок, г/л	<0,033	5 (16,2%)	18 (38,3%)	6,847 (p=0,03)
	0,033-0,066	9 (29,0%)	16 (34,0%)	
	>0,066	17 (54,8%)	13 (27,7%)	
Еритроцити	≤ 10	26 (83,9%)	36 (76,6%)	0,606 (p=0,43)*
	>10	5 (16,1%)	11 (23,4%)	
Лейкоцити	≤ 12	13 (41,9%)	29 (61,7%)	3,056 (p=0,21)
	до 100	11 (35,5%)	10 (21,3%)	
	все п/з	7 (22,6%)	8 (17,0%)	
Солі	урати	11 (35,5%)	11 (23,4%)	1,489 (p=0,22)
	оксалати	17 (54,8%)	32 (68,1%)	
	немає даних	3 (9,7%)	4 (8,5%)	-
Реакція	кисла	31 (100%)	75 (95,7%)	-
	лужна	-	2 (4,3%)	

* - критерій згоди χ^2 Пірсона розрахований з поправкою Йейтса.

При проведенні порівняльної оцінки груп за розміром конкрементів достовірної різниці отримано не було ($\chi^2=2,495$; $p=0,28$). Більшість пацієнтів мали камені розміром до 10 мм, відповідно 51,6% хворих в I-й групі, та 55,3% в III-й.

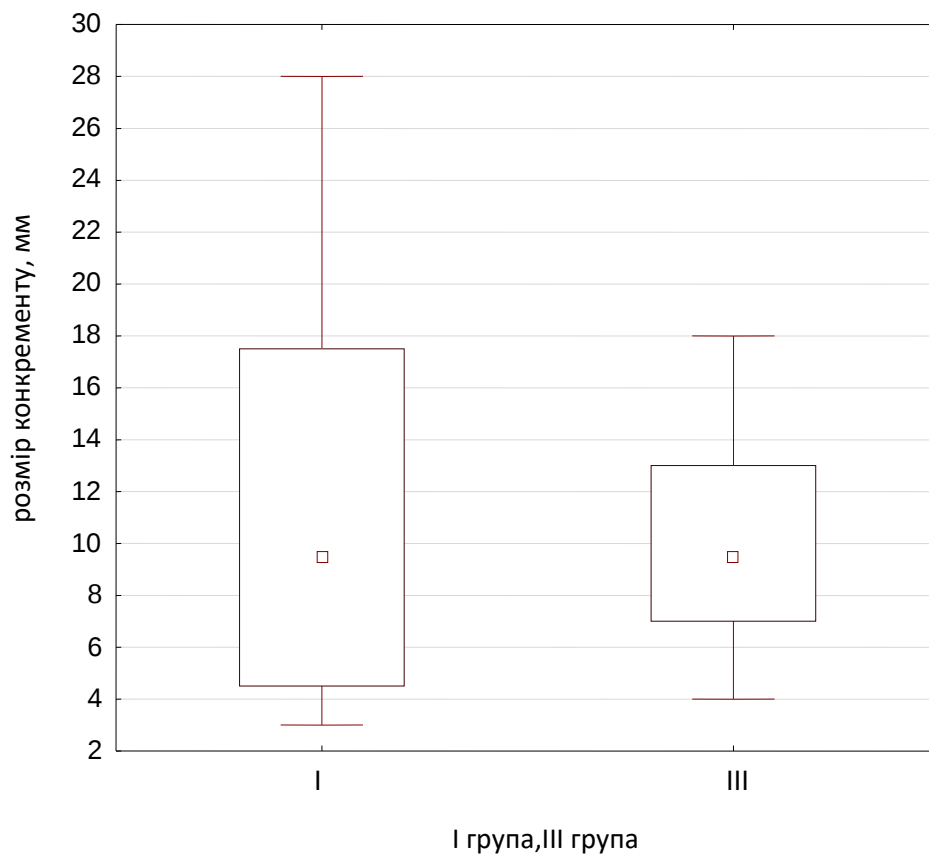


Рис. 3.6 Розмір конкрементів в I та III групах, указане медіанне значення та (25%; 75%).

Коралоподібні камені було виявлено у 6 (12,8%) хворих III-ої групи та у 3 (9,7%) в I-й. Медіанне значення розміру конкрементів по групах представлено на рис. 3.6.

Таким чином встановлено, що навіть при добре скоригованій гіперглікемії у хворих з єдиною ниркою із ЦД 2-го типу вірогідність несприятливого перебігу СКХ вище, ніж у пацієнтів з однобічним нефролітіазом. Закономірна й наявна більшість серед осіб з єдиною ниркою пацієнтів зі зниженою ШКФ, при майже однаковому терміні ЦД 2-го типу в обох групах. Навіть при середній важкості перебігу ЦД у хворих з єдиною ниркою спостерігається очевидне зниження ШКФ, наявна протеїнурія та артеріальна гіпертензія. У свою чергу серед негативних факторів зниження

реальної функції та ускладнення перебігу СКХ важко недооцінити й вплив ожиріння та артеріальної гіпертензії, відсоток яких дуже великий у всій когорті обстежених хворих.

Основні положення і результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Купрін Д.І. Особливості загального стану хворих з поєднаною патологією – сечокам'яною хворобою єдиної нирки та цукровим діабетом 2-го типу. Возіанов С.О., Сайдакова Н.О., Купрін Д.І., Бойко А.І. Конгрес асоціації урологів України: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – м. Київ, 13-15 червня 2019 р. Здоров'є мужчини. 2019;68(1):100.
2. Купрін Д.І., Бойко А.І., Сайдакова Н.О., Губарь А.О. Особливості перебігу сечокам'яної хвороби у хворих з єдиною ниркою та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Клінічна хірургія. 2019;86(5): 68-71.

РОЗДІЛ 4.

ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРКИ ТА ЇЇ КРОВОТОКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕФРОЛІТІАЗОМ ТА СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Динамічна реносцинтиграфія було виконана 62 пацієнтам: 21 пацієнту з I-ї групи - (СКХ єдиної нирки та ЦД 2-го типу), 23 пацієнтам з III-ї групи (СКХ єдиної нирки без ЦД), та 18 пацієнтам із умовно «здоровою» набутою єдиною ниркою, які сформували IV-у групу. Відповідно в даному розділі вони склали 3 досліджувані групи: група I, $n=21$; група III, $n=23$; група IV, $n=18$.

Досліджувались показники внутрішньониркової гемодинаміки та показники фільтраційно-екскреторної функції нирок. Статистичні характеристики в усіх групах порівнювали використовуючи дисперсійний аналіз – Критерій Краскела-Уоліса.

Результати дослідження НРАГ представлені на табл. 4.1. При оцінці внутрішньониркової гемодинаміки виявлена статистично значуща відмінність у показниках часу артеріального та венозного кровотоку, як серед хворих I-ї А та III-ї А груп ($p<0,05$), так і у порівнянні з єдиною «здоровою» ниркою ($p<0,01$). Максимального уповільнення з превалюванням венозного відтоку показники набули у пацієнтів із ЦД 2-го типу – $15,2\pm1,5$ проти $10,87\pm0,97$ у хворих III групи та $8,87\pm0,29$ – умовно «здорових». Варто вказати, що саме венозний кровоток більшою мірою страждає при єдиній нирці. Зазначене свідчить про внутрішньоклубочкову гіпертензію, що ймовірно пов'язана не тільки з гіпертрофічними в ній змінами, але й впливом гіперглікемії на капілярний плазмотік. Певно порушення внутрішньониркової гемодинаміки розвиваються вже на ранніх стадіях діабетичної хвороби нирок. Та варто зазначити, що у всіх обстежених хворих з єдиною ниркою страждав саме венозний відтік [170].

Таблиця 4.1

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

Показники	Група I, (n=21)	Група III, (n=23)	Група IV, (n=18)
Час артеріального притоку(сек)	12,0±0,51 p1<0,01; p3<0,05	8,97±0,31 p1<0,05; p2<0,05	6,74 ±0,13
Час венозного відтоку(сек)	15,2±1,5 p1<0,01; p3<0,05	10,87±0,97, p1<0,05; p2<0,05	8,87 ±0,29

Примітка: p1 - достовірність різниць відносно групи IV; p2 - достовірність різниць відносно I групи хворих; p3 - достовірність різниць відносно III групи.

На табл. 4.2 представлено дані ДСРГ. Аналіз показників фільтраційно-екскреторної функції пацієнтів з СКХ єдиної нирки показав, що всі показники вірогідно відрізнялись від параметрів єдиної «здорової» нирки. Показники фільтраційних процесів в I групі за даними E_{20} та $T_{\max}$ мали найбільші відхилення у порівнянні з IV групою, ($p<0,01$). Перший показник був нижче в 1,5 рази параметрів групи IV, тоді, як останній виявився вище у 2 рази. Між досліджуваними групами була виявлена достовірна різниця за показниками $T_{1/2}$ та $T_{\max}$, стан хворих у I групі за даними параметрами були дещо гіршим у порівнянні з III. В I групі $T_{\max}$ становив $9,27 \pm 0,56$ хвилин, що на 39,4 % нижче показника в 2-й, ($p<0,05$). Середній показник $T_{1/2}$ в III групі був нижче на 25 %, та становив $15,0 \pm 1,3$, ($p<0,05$). Також треба відмітити й той факт, що у 6 хворих (28,6%) I групи за відведений час дослідження був відсутнім параметр $T_{1/2}$.

Таблиця 4.2

**Показники динамічної нефросцинтиграфії пацієнтів з єдиною ниркою,
($\bar{X} \pm SD$).**

Показники	Група I, n=21	Група III, n=23	Група IV, n=18
Tmax,(хв)	9,2±1,1 p1<0,01; p3<0,05	6,6±0,3 p1<0,01; p2<0,05	4,5±0,3
T1/2, (хв)	18,6±1,9 p1<0,01; p3<0,05	15,0 ±1,3 p2<0,05	12,8±1,1
E ₂₀ , (%)	42,3±1,5 p1<0,01; p3<0,05	48,5±1,9 p1<0,01; p2<0,05	65,7±2,9
ЕНП, (мл/хв)	419,4±18,1 p1<0,01;	487,3±22,9	501,8±24,3
КФ, (мл/хв)	59,6 ±10,2 p1<0,01;	62,8 ±13,1	83,7 ±19,4

Примітка: p1 - достовірність різниць відносно IV групи; p2 - достовірність різниць відносно групи I; p3 - достовірність різниць відносно групи III.

При ДРСГ також спостерігалось достовірне уповільнення ЕНП та КФ у хворих з нефролітіазом та супутнім ЦД, відносно групи єдиної «здорової» нирки. Так, ЕНП у хворих в I групі був зменшений на 20% відносно IV групи, але при цьому залишався на досить високому рівні. Секреторна ємність єдиної нирки збільшувалась, що свідчило про уповільнення внутрішньониркового транспорту РФП. Середній показник КФ хворих з ЦД 2-го типу був на 30 % нижче цього параметру в IV групі та становив 59 ±10 мл/хв, (p<0,05). КФ також достовірно була нижче, відносно IV групи, і в III

групі – $83,7 \pm 19,4$ проти $62,8 \pm 19,1$ мл/хв, ($p < 0,05$). При цьому статистично значущої відмінності в КФ між I та III групами виявлено не було. Таким чином, можна зробити висновок, що єдина нирка працює в посиленому режимі, забезпечуючи достатню фільтраційну функцію [170].

Також за результатами динамічної нефросцинтиграфії у 2 пацієнтів в IV групі та 1 пацієнта в I групі, була виявлена гломерулярна гіперфільтрація. У всіх 3 пацієнтів час, що минув після виконаної нефректомії не перевищував 3-х років.

При аналізі ренограм обстежених хворих I групи паренхіматозний тип кривої був зафіксований у 16 хворих (76,2%), обструктивний у 5 (23,8%). Ймовірно це пов'язано з хронічною ішемією ниркової паренхіми та гломерулярною гіпоперфузією, що спостерігається у більшості хворих з діабетичною хворобою нирок. Тоді, як в III групі навпаки переважали пацієнти з обструктивним типом – 15 (65,2%) проти 7 (34,8%), ($\chi^2 = 6,013$; $p = 0,015$). Загалом же аналіз функції паренхіма-миска показав, що у хворих з СКХ єдиної нирки реальна функція страждає за рахунок затримки радіофармпрепарату в паренхімі та чашково-мисковому сегменті. Це також підтверджує факт, що майже у 60% обстежених нами пацієнтів з єдиною ниркою при аналізі ДРСГ була виявлена розширена миска.

Таким чином дані, що були отримані при виконанні ДРСГ підтвердили дані, що у пацієнтів з єдиною ниркою, попри наявність великого компенсаторного потенціалу нирки, при розвитку уролітіазу визначається нирково-венна гіпертензія, відмічається збільшення внутрішньогломерулярного тиску та утворюються гіперфільтрація і гіперсекреція. При наявності у цих хворих коморбідних патологій, зокрема таких як ЦД, формування нейро- та мікроангіопатій, які його супроводжують, впливають на периферичний судинний опір в нирках – призводять до його поступового підвищення, гломерулярної гіпертензії, порушення ниркового кровотоку та гломерулярної фільтрації. Як наслідок цього порушується фільтраційно-екскреторна спроможність нирки –

збільшується час максимального накопичення РФП, знижується ЕНП та клубочкова фільтрація. Таким чином, отримані нами результати свідчать, що попри умовну компенсацію ренальної функції, оцінюючи лише біохімічні показники плазми – креатинін і сечовину, у пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки при виконанні ДСРГ реєструвались виражені порушення фільтраційно-екскреторної ниркової функції та внутрішньониркового кровотоку, головним чином у хворих із супутнім ЦД 2-го типу. Серед пацієнтів з єдиною ниркою та супутнім ЦД 2 типу в більшій мірі страждав венозний відтік, що свідчило про венозну недостатність в умовах гіпертрофічних змін в нирці, яку поглиблює розвиток діабетичної ангіопатії. Внутріклубочкова гіпертензія впливає на базальні мембрани капілярів та мезангіума. Тривала дія підвищеного гідростатичного тиску призводить до відкладення в ньому низькомолекулярних білків і альбумінів, що провокує його розширення і проліферацію, які в подальшому завершуються розвитком фокального гіалінозу і склерозу.

Результати проведених радіонуклідних методів дослідження ще раз підкреслюють те, що резервні можливості єдиної нирки є безпосередньо залежними від супутньої патології, особливо при системних захворюваннях, таких як цукровий діабет. При обстеженні даного контингенту хворих перевагу слід надавати саме радіонуклідним тестам, як максимально інформативному та фізіологічному методу діагностики функціонального стану нирки.

Основні положення і результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Купрін Д.І., Бобрик М.І., Комісаренко Ю.І. Оцінка фільтраційно-екскреторної функції єдиної нирки у пацієнтів із сечокам'яною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018; 14(4): 47-51.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

В дослідження увійшло 78 хворих із СКХ та супутнім ЦД 2-го типу, з яких 31 пацієнт з I та 47 з II груп спостереження, відповідно вони склали 2 групи дослідження: група I, $n=31$; група II, $n=47$. У контрольну групу увійшли 20 практично здорових осіб ($n=20$), вік яких становив $50,7 \pm 11,3$ роки. Загальні відомості складу хворих представлені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Характеристика груп за віком та індексом маси тіла, ($\bar{X} \pm SD$).

Показник	Група I, $n=31$	Група II, $n=47$	Група контролю, $n=20$
Вік, роки	$57,3 \pm 11,9$	$49,7 \pm 14,5$	$50,7 \pm 11,3$
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$29,6 \pm 5,08$	$28,5 \pm 4,52$	$25,9 \pm 5,67$

Аналізуючи біохімічні показники плазми крові встановлено, що середній рівень креатиніну серед пацієнтів з єдиною ниркою достовірно був вищим, у порівнянні з контрольною групою, а також перевищував середній його вміст серед пацієнтів з двома функціонуючими нирками. Статистично значущої різниці за вмістом сечовини серед пацієнтів з уролітіазом не було встановлено, але при порівнянні цього показника з групою контролю, в I-й групі він виявився майже в 1,5 раза вище ($p < 0,01$). Тобто серед хворих із єдиною ниркою переважали хворі, що вже мають ураження нирок внаслідок ХХН та діабетичної нефропатії зі зниженою гломерулярною фільтрацією. Вищенаведені дані порівняння біохімічних показників плазми представлено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Біохімічні показники по групах дослідження ($\bar{X} \pm SD$).

Показник	Група I, n=31	Група II, n=47	Група контролю, n=20
Креатинін, мкмоль/л	147,1±25,5 p1<0,01 p3<0,05	95,6±18,3 p1<0,01 p2<0,05	78,83±10,62
Сечовина, ммоль/л	8,3±3,1 p1<0,01	6,2±2,6	4,92±1,5
Сечова кислота, мкмоль/л	439,7±24,2 p1<0,01	425,2±23,3 p1<0,01	254,8±12,7

Примітка: p1 - достовірність різниць відносно групи контролю; p2 - достовірність різниць відносно групи I; p3 - достовірність різниць відносно групи II.

Таблиця 5.3

Показники кальцій-фосфорного обміну в групах дослідження, ($\bar{X} \pm SD$).

Показник	Група I, n=31	Група II, n=47	Група контролю, n=20
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,16±0,08 p1<0,01	1,21±0,12	1,24±0,04
Фосфор, ммоль/л	1,05±0,25	0,96±0,20 p1<0,001	1,14±0,14
ПТГ, пг/мл	85,28±17,75 p1<0,01	61,68±14,49	48,99±25,40
25-ОН-вітамін D, нмоль/л	41,83±24,31 p1<0,01 p3<0,05	50,90±23,05 p2<0,05	66,57±35,49

Примітка: p1 - достовірність різниць відносно групи контролю; p2 - достовірність різниць відносно групи I; p3 - достовірність різниць відносно групи II.

Дані порівняння груп за показниками кальцій-фосфорного обміну представлені на табл. 5.3. Вміст іонізованого кальцію плазми крові в II-й групі був нижче за цей показник у порівнянні з контрольною, та становив $1,19 \pm 0,08$ ($p < 0,01$), в I-й дещо вищим $1,21 \pm 0,12$ ммоль/л, (рис.5.1). Середній показник вмісту фосфору плазми крові також виявився нижчим в II-й групі,

де він становив $0,96 \pm 0,20$ ($p < 0,001$), при цьому в I-й групі він мав значення $1,05 \pm 0,25$ ммоль/л [171]. Результати порівняння груп за рівнем фосфору представлено на рис. 5.2.

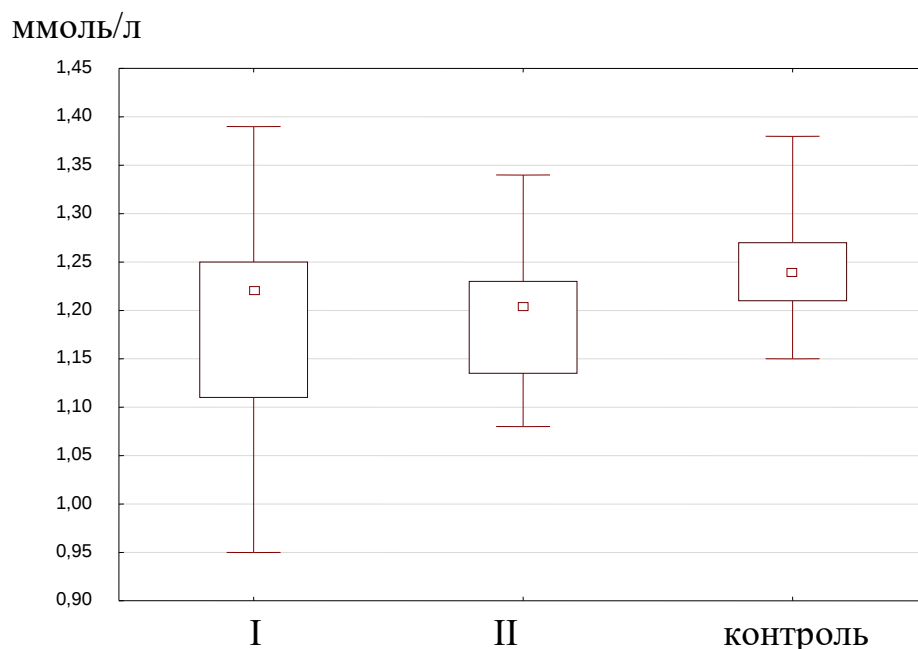


Рис. 5.1 Результати порівняння в групах за вмістом іонізованого кальцію, вказане медіанне значення (25%; 75% та min; max).

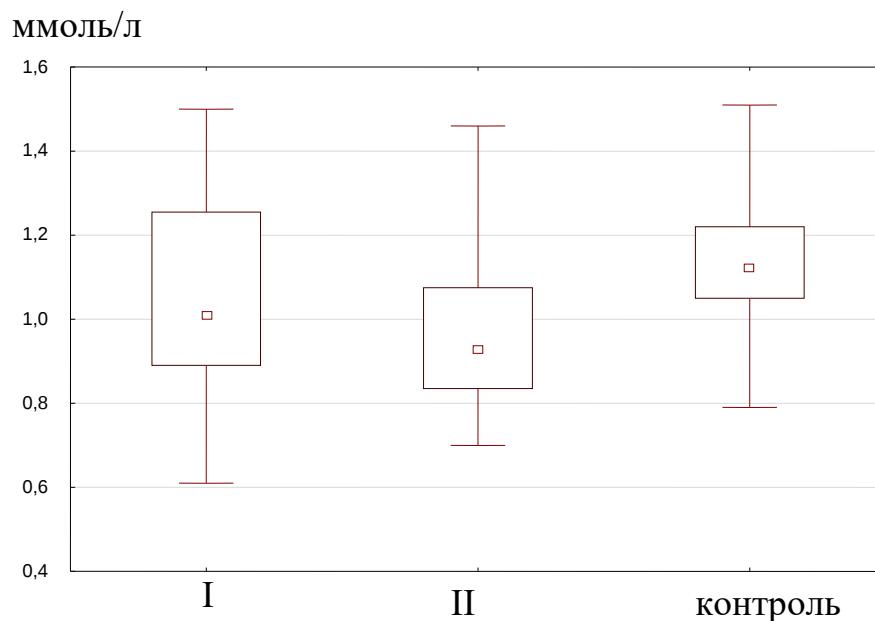


Рис. 5.2 Результати порівняння в групах за вмістом фосфору крові, вказане медіанне значення (25%; 75% та min; max).

Проаналізуючи середні значення вмісту ПТГ між групами, виявлено, що його вміст достовірно був вище серед пацієнтів з єдиною ниркою, де становив $85,28 \pm 17,75$ пг/мл ($p=0,02$), при двох функціонуючих нирках $61,68 \pm 14,49$ (рис. 5.3).

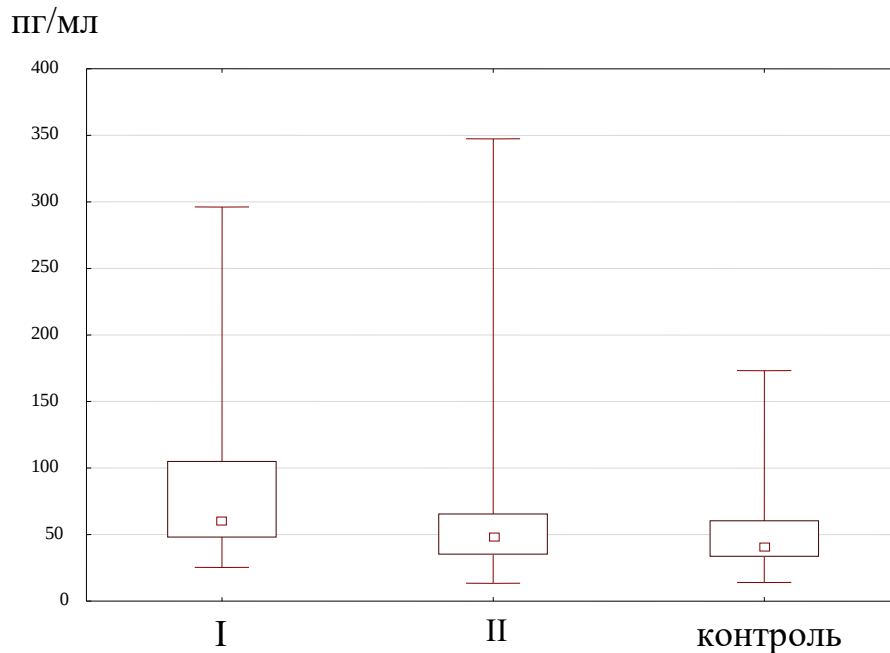


Рис. 5.3 Результати порівняння в групах за вмістом паратгормону, вказане медіанне значення (25%; 75% та min; max).

При порівнянні трьох груп за вмістом вітаміну D було встановлено, що середні його показники у плазми крові серед пацієнтів з єдиною ниркою виявився статистично значуще ($p<0,01$) нижче – $41,83 \pm 24,31$, більшим його рівень був в контрольній – $66,57 \pm 35,49$ та серед пацієнтів II-ї групи – $50,90 \pm 23,05$ нмоль/л ($p=0,03$) відповідно (рис 5.4) [172].

Виявлені особливості надають можливість припустити, що у хворих з єдиною ниркою знижується продукція вітаміну D, зокрема активного його метаболіту – $1,25$ (ОН) 2 D, який синтезується в нирці під дією альфагідроксілази, відбувається саме внаслідок недостатності цього ферменту в проксимальних каналцях нефронів.

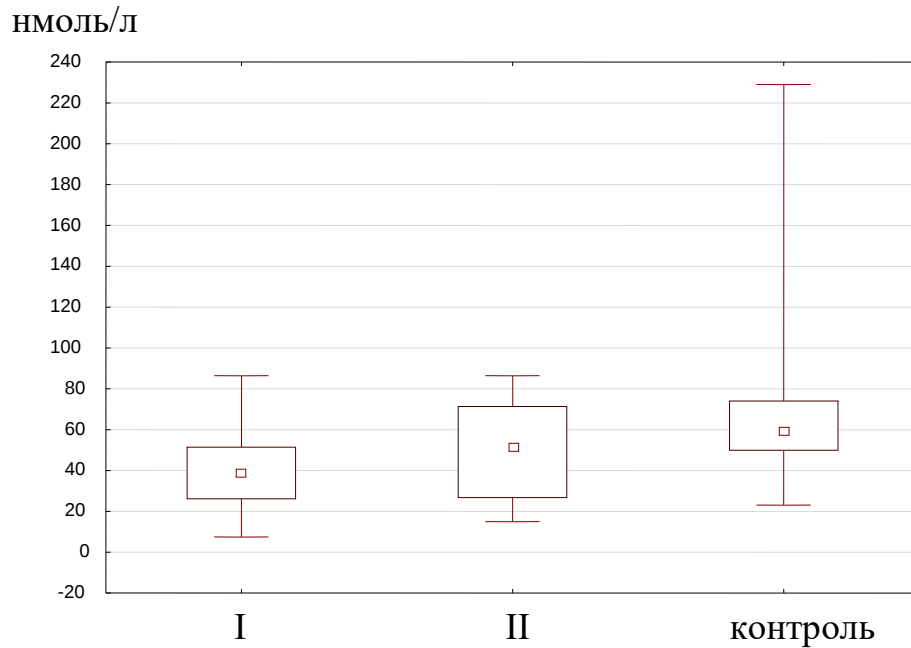


Рис. 5.4 Результати порівняння в групах за вмістом вітаміну D, вказане медіанне значення (25%; 75% та min; max).

Аналізуючи результати 3-х груп за показниками дослідження добової сечі, що представлені в табл. 5.4, слід відзначити закономірну наявність достовірного збільшення екскреції оксалатів в обох групах пацієнтів з нефролітіазом у порівнянні, як між собою, так і з контрольною групою. Також виявлена цілком очікуванна статистично значуща різниця за середніми показниками кальцію сечі серед пацієнтів із нефролітіазом та групою контролю. Так середній його вміст в II-й групі перевищував показники контрольної на 45,8 %, а в I-й на 29,7 % відповідно. Крім того встановлена достовірна різниця за вмістом сечової кислоти між II-ю групою та групою контролю ($4,1 \pm 1,2$ проти $3,4 \pm 0,9$; ($p=0,03$)). Цей факт ймовірно пов'язаний із порушенням роботи амонієвого буфера, що сприяє підвищенню кислотності сечі, та надмірна екскреції кислот, зокрема й сечової [96]. В інших проаналізованих параметрах сечі не було встановлено ніяких істотних відмінностей між досліджуваними групами.

Таблиця 5.4

Показники сольового обміну в групах дослідження, ($\bar{X} \pm SD$).

Показник	Група I, n=31	Група II, n=47	Група контролю, n=20
Діурез (мл)	1212,70±537,8	1145,40±506,2	1134±488,2
Сечова кислота (ммоль/доба)	3,7±1,4	4,1±1,2 p1<0,05	3,4±0,9
Кальцій сечі (ммоль/доба)	5,3±1,9 p1<0,01	4,8±1,2 p1<0,05	3,7±0,7
Фосфор сечі (ммоль/доба)	21,4±6,3	23,7±5,5	19,7±3,4
Оксалати (мг/доба)	51,1±19,4 p1<0,01 p3<0,05	47,5±15,7 p1<0,05 p2<0,05	29,8±12,1
pH	5,98±0,64	6,03±0,70	5,75±0,5

Примітка: 1. p1 - достовірність різниць відносно групи контролю; 2. p2 - достовірність різниць відносно I групи хворих; 3. p3 - достовірність різниць відносно II групи хворих.

У відсотковому співвідношенні виявлено, що серед пацієнтів з нефролітіазом було значно більше дефіциту вітаміну D. Серед пацієнтів I групи дефіцит вітаміну D становив 67,7 %, у 19,4 % була його недостатність, у 42,6 % пацієнтів II групи був дефіцит вітаміну, 31,9 % мали недостатність [171]. У контрольній групі дефіцит спостерігався у 30,0 % обстежуваних, у 45,0 % була недостатність вітаміну D. Так співвідношення шансів розвитку дефіциту вітаміну D (OR) в I групі становило 4,9 (95% ДІ; 1,45-16,55). Також, слід відмітити, що відсоток осіб з підвищеним рівнем ПТГ був статистично значуще більшим в групі пацієнтів з єдиною ниркою 10 (32,3%), в групі пацієнтів з двома функціонуючими нирками 5 (10,6%), ($\chi^2=4,315$; $p=0,03$).

При цьому ми спостерігали, що у пацієнтів з дефіцитом 25-ОН-вітаміну D були більш високі рівні ПТГ ($71,4 \pm 16,9$ проти $48,9 \pm 11,7$; ($p=0,001$)) [172].

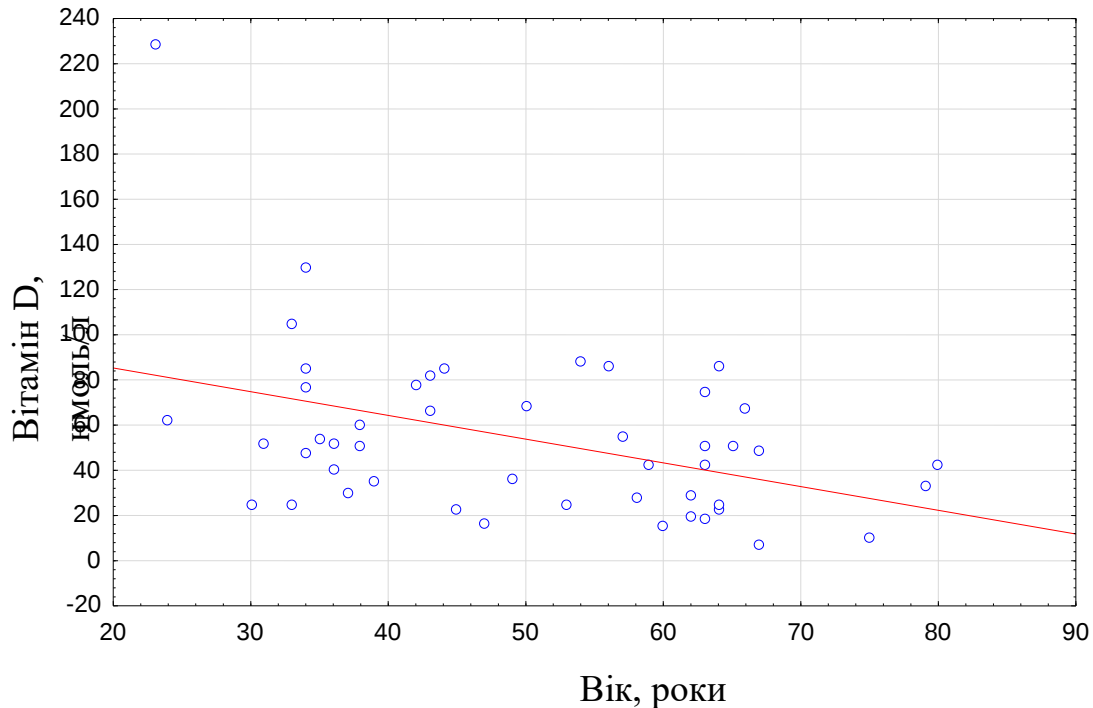


Рис. 5.5. Залежність вмісту вітаміну D від віку у пацієнтів із сечокам'яною хворобою та цукровим діабетом 2 типу.

При проведенні кореляційного аналізу Спірмена виявлена достовірна обернена кореляція вмісту вітаміну D з наступними показниками: віком пацієнтів ($r = -0,42$; $p < 0,01$) (рис. 5.5); ІМТ ($r = -0,34$; $p = 0,04$); вмістом креатиніну плазми ($r = -0,38$; $p < 0,01$) та глюкозою крові натще ($r = -0,42$; $p < 0,001$) (рис. 5.7). Також при проведенні нашого дослідження підтвердився сильний прямий зв'язок вмісту вітаміну D у сироватці з ШКФ ($r = 0,51$; $p < 0,001$) (рис. 5.6). Цей факт також підтверджує взаємозв'язок синтезу вітаміну D та його активного похідного – 1,25-ОН D з об'ємом функціонуючої паренхіми нирки, так як останій продукується в проксимальних звивистих канальцях нирки [173].

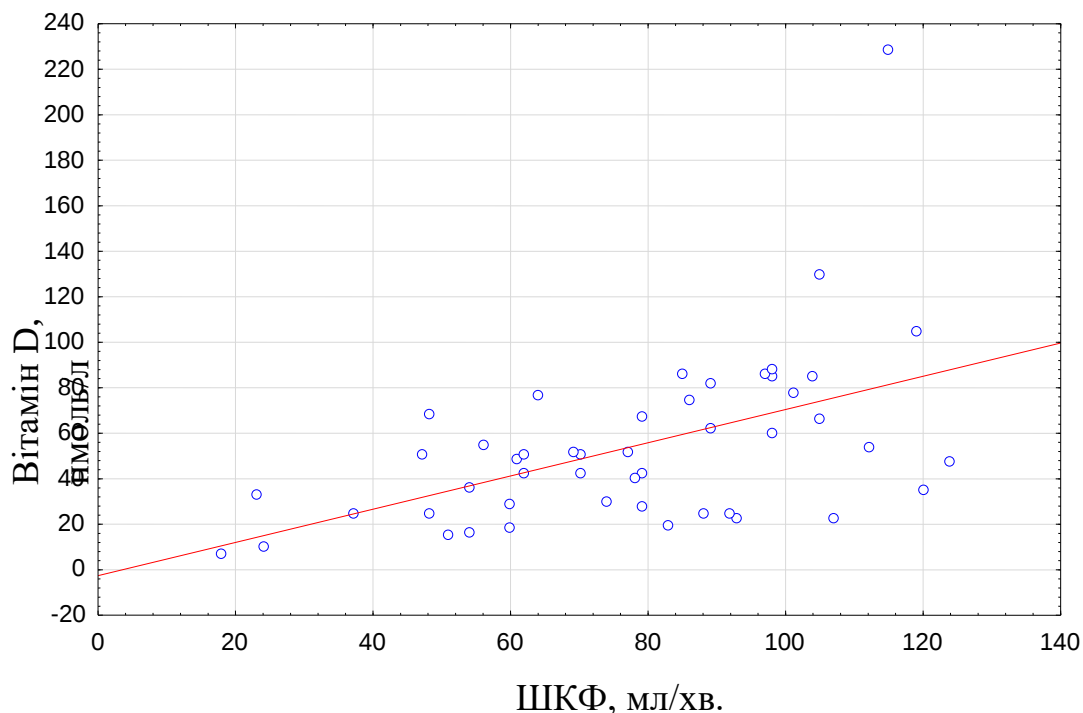


Рис. 5.6. Залежність вмісту вітаміну D від швидкості клубочкової фільтрації у хворих із сечокам'яною хворобою та цукровим діабетом 2 типу.

Важливим фактом встановленим при проведенні кореляційного аналізу виявився обернений сильний зв'язок вмісту вітаміну D в сировотці крові з кількістю лейкоцитів, що визначали при проведенні загального аналізу сечі ($r=-0,46$; $p<0,001$). Так при збільшенні їх кількості в сечі хворих, простежувалось зниження вмісту вітаміну D. Тобто у пацієнтів з запальними змінами сечової системи, зокрема наявним пієлонефритом в стадії загострення, або латентного перебігу, вміст вітаміну D був значно нижче. Ця залежність ймовірно пов'язана з тим, що дефіцит вітаміну D може сприяти індукуванню окисного стресу та виникненню запалення в тканині нирок. Як засвідчують в своїх роботах ряд авторів, дефіцит 25-ОН-вітаміну D модулює фактори транскрипції, та призводить до надмірної експресії запальних медіаторів [174].

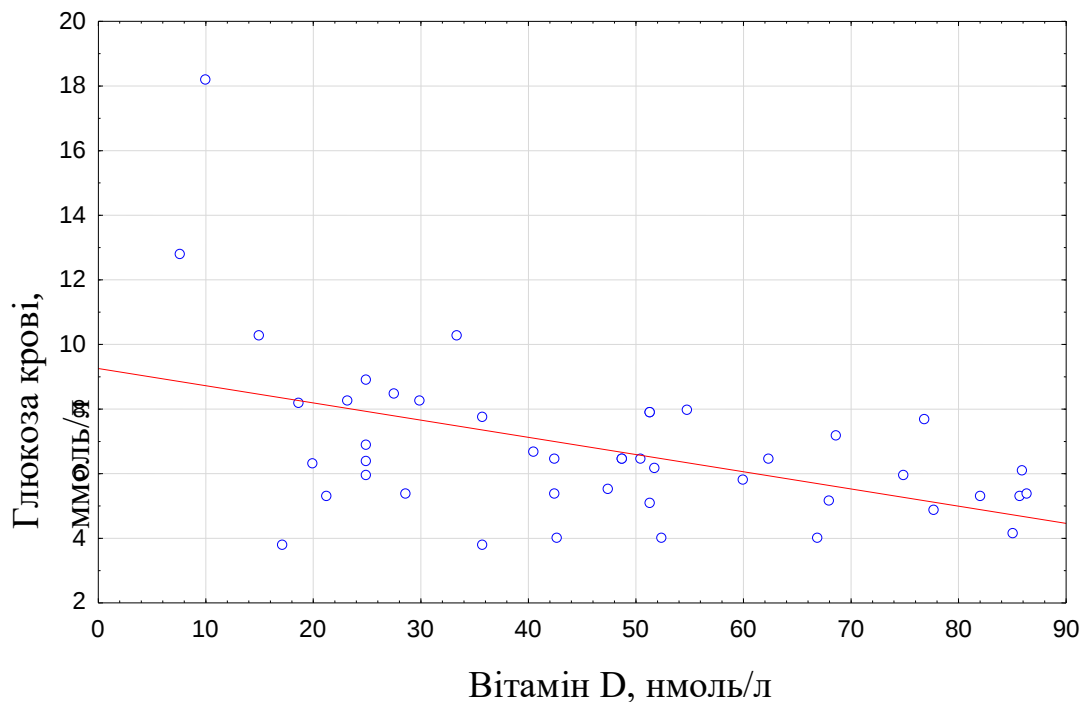


Рис. 5.7 Залежність вмісту вітаміну D від вмісту глюкози крові натще у хворих із сечокам'яною хворобою обтяженою цукровим діабетом 2-го типу.

Також варто відзначити, що серед всієї когорти пацієнтів з нефролітіазом спостерігалась пряма середньої сили кореляція вмісту вітаміну D та іонізованого кальцію ($r = -0,38$; $p < 0,01$) і обернена з ПТГ ($r = -0,41$; $p < 0,01$). Тоді, як в групі контролю був виявлений лише обернений середньої сили зв'язок між вітаміном D та ПТГ ($r = -0,37$; $p = 0,03$). В контрольній групі обернена кореляція була саме ПТГ з вмістом кальцію іонізованого ($r = -0,36$; $p < 0,01$) та фосфору крові ($r = -0,33$; $p = 0,04$). Що підтверджує зв'язок вітаміну D з вмістом кальцію саме у хворих з нефролітіазом. При дефіциті 25-ОН-вітаміну D у цих хворих підвищується рівень кальцію плазми крові [171]. При цьому ніяких істотних відмінностей в параметрах сечі між досліджуваними групами не було виявлено, тоді, як відносно контролю, у пацієнтів з нефролітіазом рівень кальцію та оксалатів сечі був вище. Так в I групі середній вміст кальцію сечі перевищував контроль на 43 % ($p < 0,01$), в

групі II на 30 % ($p < 0,05$) відповідно. Щодо вмісту оксалатів в I групі їх середній рівень був вище майже на 70 % по відношенню до контрольної групи ($p < 0,01$), в II групі на 59 % ($p < 0,01$).

Вітамін D - це гормон, який разом з ПТГ відповідає за регуляцію гомеостазу фосфату кальцію. Дефіцит вітаміну D призводить до дефектів мінералізації кісток і, серед інших проблем, може привести до появи остеомалачії. Але поряд з кістковими дефектами, дефіцит вітаміну D також пов'язаний з багатьма іншими захворюваннями, зокрема ЦД 2 типу. СКХ відноситься до числа патологій, пов'язаних з вітаміном D. Хоча деякі дослідження [161, 164] наполягають на тому, що підвищені рівні цього гормону викликають збільшення виведення кальцію з сечею, що може збільшити ризик утворення каменів і може бути пов'язано з гіперкальціурією в організмі. З іншого боку, дефіцит вітаміну D дуже часто виявляється у пацієнтів з нефролітіазом, з вторинним збільшенням ПТГ, але без впливу на кальцій в сечі. В цьому дослідженні ми спостерігали, що дефіцит вітаміну D був присутній у 67,7 % пацієнтів з єдиною ниркою та у 42,6% з однобічним нефролітіазом. Також нами було виявлено, що у пацієнтів з уролітіазом і дефіцитом вітаміну D рівні ПТГ вище, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем вітаміну D, тобто можливо виникнення вторинного гіперпаратиреозу по причині саме дефіциту вітаміну D [163].

Основні положення і результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

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

2. Возіанов СО, Бойко АІ, Купрін ДІ. Зміна вмісту вітаміну D у осіб з кальцій-оксалатним нефролітіазом єдиної нирки. Фізіологічний журнал. 2018;64(6): 85-90.
3. Возианов СА, Бойко АИ, Куприн ДИ. Анализ дефицита витамина D у пациентов с мочекаменной болезнью единственной почки. Вестник кыргызско-российского славянского университета. 2018;18(9): 27-32.

РОЗДІЛ 6

ФАКТОРИ РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ НЕФРОЛІТІАЗУ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ЇХ ІНФОРМАТИВНА ЗНАЧИМІСТЬ

1.1. Виявлення факторів несприятливого перебігу нефролітіазу у хворих із супутнім цукровим діабетом 2-го типу з оцінкою їх ризиків

В даному розділі представлено результати аналізу клінічних даних 109 пацієнтів із СКХ, що обтяжена цукровим діабетом 2-го типу. Відповідно до цього дослідження увійшли всі пацієнти I та II груп. Дані, що були отримані на попередньому етапі дослідження стали логічною основою для проведення цього аналізу. Основу його складає порівняння частоти несприятливого перебігу у пацієнтів при наявності показника, що досліджується, із середньою частотою несприятливого перебігу серед усіх хворих, що обстежені на той же показник. При виконанні цієї роботи було проаналізовано та встановлено 20 факторів, які можуть спровокувати виникнення несприятливого перебігу сечокам'яної хвороби, кожен з цих факторів мав по декілька ознак. Так в результаті цього розподілу кількість факторів збільшилась до 53. Далі для оцінки значимості кожного з них виконували розрахунок відносного ризику (RR). Таким чином визначали у скільки разів наявність окремого фактору підвищує ризик несприятливого перебігу захворювання. Чим більше індекс RR, тим сильніший вплив надає досліджуваний фактор.

Далі подається оцінка вищенаведеного розрахунку, та слід зазначити, що всі представлені нижче дані статистично значущі ($p < 0,05$). Встановлені фактори та їх ознаки зі значенням відносного ризику та його ДІ представлені в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Оцінка факторів ризику несприятливого перебігу СКХ при супутньому ЦД 2-го типу.

№	фактор	ознака	К-ть спостер е-жень	Перебіг захворювання				95% ДІ	RR
				сприятливи й		несприятлив ий			
				Абс.	%	Абс.	%		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	вік	До 49 років	19	18	94,7	1	5,3	1,173 - 54,88	2
		50 і більше	90	52	57,8	38	42,2	2	
2	СКХ стаж	До 10 лет	68	52	76,5	16	23,5	1,436 - 3,958	2,38 4
		Более 10 лет	41	18	43,9	23	56,1		
3	Стаж ЦД	До 5 лет	26	24	90,3	2	9,7	1,498 - 22,42	5,79 5
		Более 5 лет	83	46	55,4	37	44,6	1	
4	терапія	Інсулін	25	22	88,0	3	12,0	1,201 - 10,62	3,57 1
		Таблетова ні ЛЗ	84	48	57,1	36	42,9	1	
5	Тяжкіст ь ЦД	2	38	30	78,9	8	21,1	1,061 - 4,053	2,07 4
		3	71	40	56,3	31	43,7		
6	Ступінь ангіопат ії	1	30	27	90,0	3	10,0	1,516 - 13,69	4,55 7
		2	79	43	54,4	36	45,6	3	
7	АТ мм. рт.ст.	140	70	51	72,9	19	27,1	1,157 - 3,086	1,88 9
		>140	39	19	48,7	20	51,3		

Продовження табл 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8	Глюкоза крові	8	65	47	72,3	18	27,7	1,045	1,723
		>8	44	23	52,3	21	47,7	- 2,841	
9	Вміст сечовини	До 8	89	64	71,9	25	28,1	1,606	2,492
		>8	20	6	30,0	14	70,0	- 3,866	
10	Білок сечі	≤0,066	59	43	72,9	16	27,1	1,015	1,696
		>0,066	50	27	54,0	23	46,0	- 2,839	
11	Лейкоцити сечі	12	68	50	73,5	18	26,5	1,178	1,935
		>12	41	20	48,8	21	51,2	- 3,178	
12	Нь	≥120	81	59	72,8	22	27,2	1,405	2,235
		<120	28	11	39,3	17	60,7	- 3,558	
13	Супутня полінейропатія	немає	28	26	92,9	2	7,1	1,647	6,395
		наявна	81	44	54,3	37	45,7	- 24,828	
14	Супутня ретинопатія	немає	28	25	89,3	3	10,7	1,385	4,148
		наявна	81	45	55,6	36	44,4	- 12,420	
15	Розмір каменю	До 10 мм	64	49	76,6	15	23,4	1,352	2,276
		≥10	45	21	46,7	24	53,3	- 3,829	
16	Нирка	2 нирки	78	59	75,6	19	24,4	1,655	2,649
		Єдина	31	11	35,5	20	64,5	- 4,239	
17	Характер пієлонефриту	Латентний перебіг	84	59	70,2	25	29,8	1,166	3,035
		Загострення	25	11	44,0	14	56,0	- 3,035	

Продовження табл 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
18	К-ть операцій з приводу СКХ	До 2	57	46	80,7	11	19,3	1,551	2,790
		2 та більше	52	24	46,2	28	53,8	- 5,021	
19	Вміст вітаміну D, нмоль/л	≤ 75	20	16	80,0	4	20,0	1,517	4,90
		>75	89	40	44,9	49	55,1	- 15,829	
20	ПТГ, пг/мл	норма	88	67	76,1	11	23,9	1,308	3,51
		>88	21	11	52,3	10	47,7	- 9,414	

За результатами аналізу встановлено, що шанс несприятливого перебігу значно вище у хворих старше 50 років ($RR=8,022$ при 95% ДІ 1,17-54,88), та цей факт виглядає цілком логічно. Майже в 2,5 рази збільшує шанси тривалість СКХ більше 10 років ($RR=2,38$ при 95% ДІ 1,44-3,96). Тоді як тривалість ЦД вже після 5 років збільшує ризики в 5,8 разів ($RR=5,80$ при 95% ДІ 1,50-22,42). Суттєвими виявилися й показники пов'язані з перебігом ЦД. Наявність ЦД 3 ступеню важкості підвищує ризик в 2 рази ($RR=2,07$ при 95% ДІ 1,06-4,05). При розвитку діабетичної ангіопатії 2 ступеню шанси розвитку ускладнень збільшуються в 4,5 рази ($RR=4,56$ при 95% ДІ 1,52-13,69). Як чергове підтвердження впливу діабетичної ангіопатії це те, що наявність у хворих полінейропатії та ретинопатії збільшували ризики в 6,4 та 4,1 рази відповідно ($RR=6,4$ при 95% ДІ 1,65-24,83; $RR=4,1$ при 95% ДІ 1,385-12,420). При цьому у хворих, що отримують інсулінотерапію ризик був менше, можливо це пов'язано більш точною корекцією глікемії. Так у пацієнтів, які отримують таблетовані цукрознижувальні лікарські засоби шанси несприятливого перебігу були в 3,5 рази більше ($RR=3,57$ при 95% ДІ 1,201-10,621). Супутня артеріальна гіпертензія майже в 2 рази посилює ризики ($RR=1,89$ при 95% ДІ 1,16-3,09). Загострення хронічного

калькульозного пієлонефриту збільшує ризик в 3 рази ($RR=3,04$ при 95% ДІ 1,17-3,04). Наявність більш, ніж двох перенесених в минулому операцій з приводу СКХ ускладнює процес в 2,8 рази ($RR=2,79$ при 95% ДІ 1,55-5,02). Вагомість ризику збільшується в 2,7 рази у хворих з єдиною ниркою ($RR=2,65$ при 95% ДІ 1,65-4,24).

При оцінці значень загального обстеження, досить вагомим ризиком виявився вміст сечовини крові. Вже при показнику 8 ммоль/л та більше ризик зростає в 2,5 рази ($RR=2,65$ при 95% ДІ 1,65-4,24). Також ризик збільшується: при розвитку анемії, в 2,2 рази при гемоглобіні менше 120 г/л ($RR=2,24$ при 95% ДІ 1,40-3,55); в 2 рази коли кількість лейкоцитів сечі перевищує 12 в полі зору ($RR=1,94$ при 95% ДІ 1,18-3,18); в 1,7 рази при показнику глюкози крові натще вище 8 ммоль/л ($RR=1,72$ при 95% ДІ 1,05-2,84). Досить закономірним виявився й вплив на посилення ризику рівень протеїнурії, при перевищенні рівня 0,066 г/л, шанси збільшувались в 1,7 рази ($RR=1,69$ при 95% ДІ 1,02-2,84). Також, наявність каменів нирок розміром 10 мм і більше достовірно посилювали шанси несприятливого перебігу в 2,3 рази ($RR=2,28$ при 95% ДІ 1,35-3,83). Дуже важливим фактором несприятливого впливу на перебіг СКХ у хворих із супутнім ЦД 2 типу, виявився низький вміст вітаміну D, так при його дефіциті ризик збільшувався майже у 5 разів ($RR=4,90$; 95% ДІ 1,51-15,82). Відповідно й при підвищеному вмісту паратгормону в плазмі крові ризик також збільшується – в 3,5 рази ($RR=3,51$; 95% ДІ 1,30-9,41).

1.2. Оцінка інформативної значущості факторів із обґрунтуванням груп несприятливого перебігу нефролітіазу

Наступним кроком нами була здійснена математична обробка вищенаведених даних. В результаті якої всім факторам, що статистично значуще мали вплив на ризик несприятливого перебігу СКХ ускладненої ЦД

2-го типу було надано кількісної оцінки, яка визначалась у вигляді балів. Дана інформація представлена в табл.6.2.

Таблиця 6.2

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

№ п/з	фактор	ознака	К-ть спостережень	Сприятливий		Не сприятливий		Бал
				абс	%	абс	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Вік	30-39	5	5	100,0	0	0,0	
		40-49	14	13	92,9	1	7,1	-3,5
		50-59	25	17	68,0	8	32,0	-0,4
		60-69	51	33	64,7	18	35,3	-0,1
		70 і більш	14	2	14,3	12	85,7	+4,8
		Всього	109	70	64,2	39	35,8	
2	Стаж СКХ	До 5 років	46	36	78,3	10	21,7	-1,9
		5-10	22	16	72,7	6	27,3	-0,8
		>10 років	41	18	43,9	23	56,1	+2,3
3	Стаж ЦД	До 5 років	26	24	92,3	2	7,7	-4,1
		5-10	41	28	68,3	13	31,7	-0,5
		>10 років	42	18	42,9	24	57,1	+2,4
4	Цукрозна терапія	Інсулін	25	22	88,0	3	12,0	-3,0
		Таблетовані ЛЗ	84	48	57,1	36	42,9	+1,0
5	Ступінь тяжкості ЦД	2	38	30	78,9	8	21,1	-2,2
		3	71	40	56,3	31	43,7	+1,3
6	Ступінь ангіопатії	0	5	5	100,0	0	0,0	0
		1	25	22	88,0	3	12,0	-3,0
		2	79	43	54,4	36	45,6	+1,8

Продовження табл 6.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	АТ систол.	≤ 140	70	51	72,9	19	27,1	-1,6
		>140	39	19	48,7	20	51,3	+1,9
8	Вміст сечовини	До 8	89	64	71,9	25	28,1	-1,1
		≥ 8	20	6	30,0	14	70,0	+3,0
9	Нв	≥ 120	81	59	72,8	22	27,2	-1,3
		<120	28	11	39,3	17	60,7	+2,4
10	Лейкоцити сечі	До 12	69	50	72,5	19	27,5	-1,5
		13-100	15	9	60,0	6	40,0	+0,3
		Все п\зр	25	11	44,0	14	56,0	+1,8
11	Білок сечі	$<0,033$	47	35	74,5	12	25,5	-1,3
		0,033-0,066	12	8	66,7	4	33,3	-0,2
		0,067-1	46	26	56,6	20	43,5	+0,9
		>1	4	1	25,0	3	75,0	+1,8
12	Розмір каменю	<5	54	39	72,2	15	27,8	-1,0
		5-10	21	12	57,1	9	42,9	+0,6
		11-20	21	15	71,4	6	28,6	-0,7
		>20	13	4	30,8	9	69,2	+2,5
13	Нирка	Єдина нирка	31	11	35,5	20	64,5	+3,0
		2 нирки	78	59	75,6	19	24,4	-1,7
14	Характер пієлонефрити	ремісія	84	59	70,2	25	29,8	-0,9
		загострення	25	11	44,0	14	56,0	+1,8
15	Операції з приводу СКХ в анамнезі	0	35	28	80,0	7	20,0	-1,9
		1-2	52	33	63,5	19	36,5	+0,1
		Більше 2	22	9	40,9	13	59,1	+2,0

Продовження табл 6.2

16	Глюкоза крові	≤8	65	47	72,3	18	27,7	-1,1
		>8	44	23	52,3	21	47,7	+1,4
17	Супутня полінейропатія	немає	28	26	92,9	2	7,1	-4,3
		наявна	81	44	54,3	37	45,7	+1,4
18	Супутня ретинопатія	немає	28	25	89,3	3	10,7	-3,4
		наявна	81	45	55,6	36	44,4	+1,2
19	Вміст вітаміну D, нмоль/л	норма	20	16	80,0	4	20,0	-1,6
		недостатність	28	11	39,3	17	60,7	+2,4
		дефіцит	61	19	31,1	42	68,9	+4,4
20	ПТГ, пг/мл	норма	88	67	76,1	21	23,9	-0,7
		>88	21	10	47,7	11	52,3	+1,6

В підсумку несприятливими для характеру перебігу виявилися соціальні аспекти такі, як вік старше 50 років (+4,8 балів), жіноча стать. Що до анамнестичних даних важливими виявилися особливості перебігу, як СКХ, так і ЦД 2 типу. Цілком логічно, інформативними виявилися тривалість кожної з нозологій, особливо більше 10 років. Так статистично значущими ускладнюючими факторами виявились: наявність більше 2-х операцій з приводу СКХ в анамнезі (+2 бали); розмір конкременту більше 2 см (+2,5 бали); характер калькульозного пієлонефриту, загострення звісно ускладнює прогноз (+1,8 балів). До причин, які погіршували прогноз цілком природньо були й фактори пов'язані з перебігом ЦД: тривалість захворювання більше 10 років (+2,4 бали); тяжкий перебіг (+1,3 бали); корекція гіперглікемії за рахунок тільки таблетованих лікарських засобів ускладнює перебіг (+1,0 бал); стан декомпенсації ЦД (+1,7 балів); наявність діабетичної ангіопатії, особливо 2 ступеню (+1,8 балів). Достовірно обтяжує стан пацієнтів, враховуючи при цьому ще й віковий склад обстежених, наявність захворювань серцево-судинної системи. Симптомом яких, зокрема, є

артеріальна гіпертензія. Рівень систолічного артеріального тиску вище 140 мм рт. ст. статистично значуще обтяжував перебіг захворювання (+1,9 балів).

Також кількісно оцінювали й дані стандартних та спеціальних досліджень, на які лікар може орієнтуватись при госпіталізації таких хворих. Достовірно інформативними при прогнозуванні несприятливого перебігу виявились так звані «ниркові проби», це вміст креатиніну вище 122 моль/л та сечовини плазми більше 8 ммоль/л, відповідно (+2,2 та +3,0 бали). Впливає на ризики й вміст гемоглобіну крові, так зменшення його рівня нижче 120 г/л значно посилює ризик (+2,4 бали). Крім цього інформативними критеріями виявилися й показники сечі. При кількості лейкоцитів сечі більше 100 в полі зору ризик зростає удвічі (+1,8 бали). Негативним фактором до прогнозу виявилась наявність бактеріурії (+2,4 бали). Не менш важливою причиною несприятливого перебігу є протеїнурія, особливо значна – більше 1 г/л (+0,9 та 1,8 бали відповідно). Також вагомим фактором несприятливого впливу на перебіг СКХ у хворих із супутнім ЦД 2 типу, виявився й низький вміст вітаміну D, особливо наявний його дефіцит - > 50 нмоль/л (+2,4 бали). Підвищення вмісту паратгормону в плазми крові більше 88 пг/мл теж суттєво збільшує ризики ускладненого перебігу СКХ на тлі ЦД (+1,6 бали).

Згідно задач нашого дослідження оцінювались й ризики пов'язані з єдиною ниркою. Так встановлено, що у пацієнтів з єдиною ниркою ризик несприятливого перебігу був значно вищий, кількісно він становив +3 бали.

Запропонована таблиця є базовою основою при вирішенні завдання дослідження. В кожному конкретному випадку треба підсумувати бали прогностичної значущості ознак, виявлених у пацієнта. В результаті отримано показник, який виконує роль інструмента при прийнятті подальших рішень щодо лікувальних та профілактичних заходів застосованих для кожного конкретного хворого. Нижче надаються результати дослідження у вигляді прогностичної таблиці визначення ступеню ризику несприятливого перебігу СКХ у пацієнтів з супутнім цукровим

діабетом 2-го типу в залежності від кількості балів прогностичної значущості ознак (табл.6.3).

Таблиця 6.3

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

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

За результатами її вивчення було доведено, що із збільшенням суми балів ознак факторів ризику зростає ймовірність розвитку ускладнень перебігу СКХ та більш швидкого прогресування ХХН.

Як видно із табл. 6.3, кожний із ступенів мав конкретні межові значення сумарного показника. За таких умов обґрунтованим стає персоніфікований вибір тактики лікування зазначеної категорії хворих. Суть запропонованого способу полягає у розрахунку показника за сумою балів з подальшим визначенням за ним ступеня ризику перебігу захворювання згідно складеної таблиці. Крім того, за динамікою сумарного показника в процесі лікування можна оцінювати ефективність обраної схеми, більше того, здійснювати його корекцію, а по завершенню мониторинговувати під час активного диспансерного спостереження, з тим, щоб своєчасно, при зміні величини показника регулювати комплексну схему метафілактики нефролітіазу хворих з єдиною ниркою, які мають ЦД 2-го типу. Отриманий

попередній досвід дозволяє прийти до висновку про доцільність такого принципу й у хворих з однобічним нефролітіазом та супутнім ЦД 2-го типу.

6.3. Обґрунтування удосконаленої схеми діагностики та лікування пацієнтів із нефролітіазом та супутнім цукровим діабетом 2-го типу

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

Реалізація її вирішується порядком дій, які приймаються на основі визначення групи несприятливого перебігу захворювання в кожному конкретному випадку. Керуючим інструментом для чого служить розроблена карта оцінці факторіальних ознак та прогностичної таблиці з виділенням високого, помірного і низького ризику. Відповідно до них пропонуються удосконалені стандартні комплексні схеми лікування. Послідовність, обсяг, тривалість додаткових лікарських засобів подається на рис. 6.1.

В цьому підрозділі розглядаються особливості перебігу нефролітіазу та динаміки показників ренальної функції під впливом комплексного лікування у хворих з сечокам'яною хворобою за наявності цукрового діабету 2-го типу. Клініко-лабораторні дослідження виконували перед початком запропонованої терапії та через 6 місяців проведеного лікування.

Ефективність проведеного лікування з включенням вітаміну D, пентоксифіліну та альфаліпоєвої кислоти була досліджена у 32 (41,0%) пацієнтів з II (однобічний нефролітіаз на тлі ЦД 2-го типу) групи. Вихідні дані та динаміка біохімічних показників крові, які змінились під час лікування, наведені у таблиці 7.1.

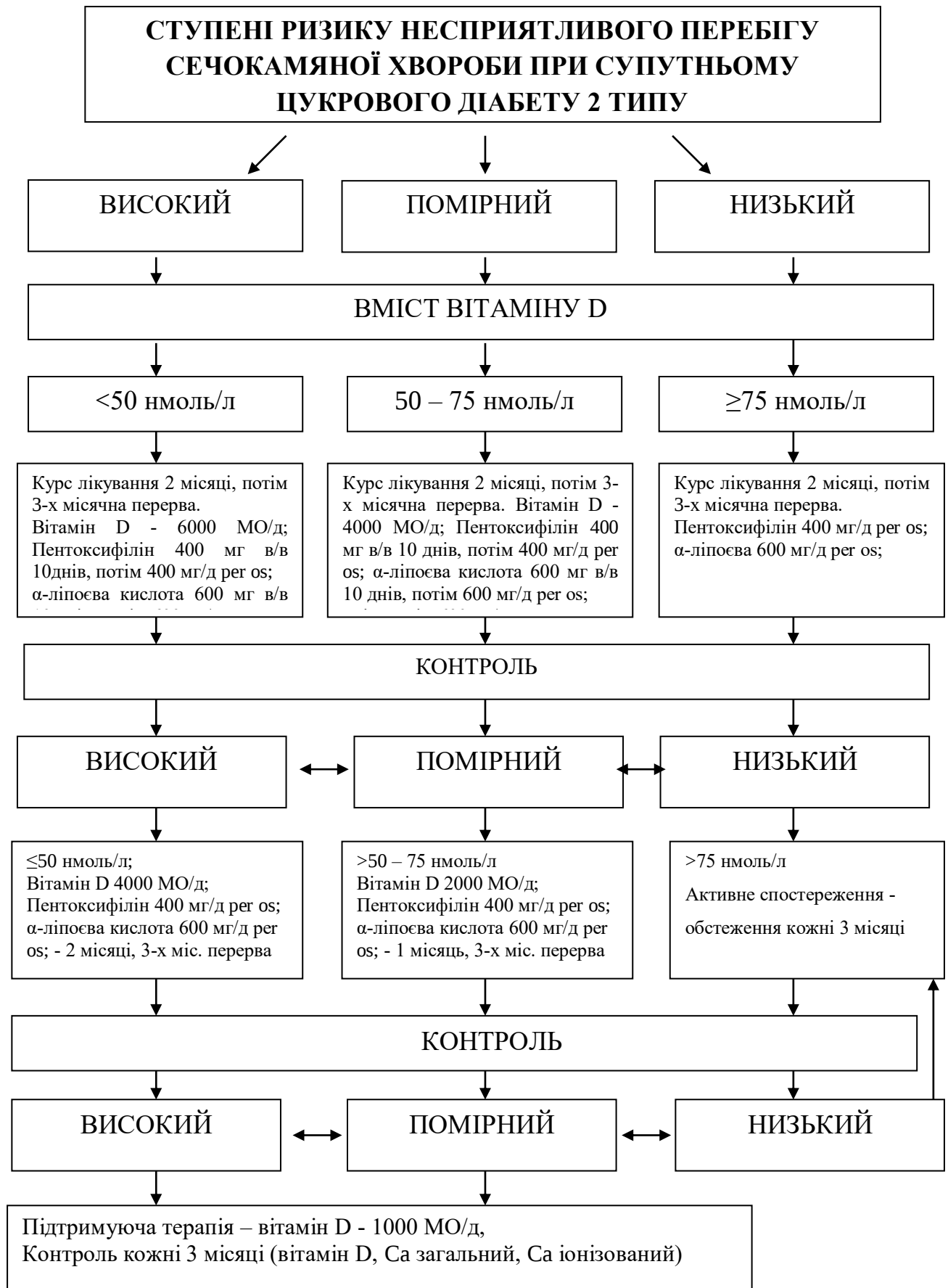


Рис. 6.1. Схема запропонованого персоналізованого принципу удосконалення стандартного комплексного лікування хворих із нефролітіазом єдиної нирки, ускладненим цукровим діабетом 2-го типу.

Таблиця 7.1

**Результати змін біохімічних показників крові в процесі лікування,
($\bar{X} \pm SD$).**

Показники	n=32	
	До лікування	Після лікування
Креатинін (мкмоль/л)	97,6±12,3	90,3±7,4*
Сечовина (ммоль/л)	6,3±2,1	5,4±0,6*
Глюкоза крові натще, ммоль/л	9,1±1,8	7,8±0,9*
HbA _{1c} , %	9,8±2,1	8,1±1,0*
Сечова кислота (мкмоль/л)	495,2±23,3	406,9±11,2*

Примітка: * - достовірність різниць до та після лікування ($p < 0,05$)

Зафіксовано достовірне зниження вмісту креатиніну, сечовини та сечової кислоти. Так вміст креатиніну крові після проведеного лікування знизився на 7,5 %, сечовини на 14 % та сечової кислоти майже на 18 %. Разом зі зниженням показників ниркових проб вірогідно покращились показники вуглеводного обміну: глюкоза крові натще знизилась на 14 % з 9,1±1,8 до 7,8±0,9 ммоль/л; вміст гликозильованого гемоглобіну на 17 % з 9,8±2,1 до 8,1±1,0 %.

При проведенні оцінки показників сольового обміну у пацієнтів з ЦД 2-го типу в процесі лікування виявлено статистично значуще зниження гіперурікемії на 23,4 % (табл. 7.2). Також у хворих, що приймали лікування спостерігалось зниження гіперекскреції оксалатів в 1,5 рази у порівнянні з вихідними даними. Майже у всіх пацієнтів (84%) в процесі лікування також була наявна нормалізація рН сечі (з 5,87±0,34 до 6,24±0,79).

Таблиця 7.2

Динаміка змін показників сольового обміну у хворих після лікування, ($\bar{X} \pm SD$).

Показники добової сечі	n=32	
	До лікування	Після лікування
Діурез (мл)	1322,70±337,84	1486,82±387,56
Сечова кислота (ммоль/доба)	4,19±1,05	3,21±0,61*
Кальцій (ммоль/доба)	3,53±1,5	3,1±1,04
Фосфор (мкмоль/доба)	27,4±5,31	25,9±3,12
Оксалати (мг/доба)	59,91±19,41	36,54±12,65*
pH	5,37±0,34	6,24±0,79*

Примітка: * - достовірність різниць до та після лікування ($p < 0,05$)

Дані табл. 7.3 та 7.4 свідчать, що у хворих на СКХ, обтяжену ЦД 2-го типу на тлі проведеного лікування було досягнуто покращення як внутрішньониркової гемодинаміки так і функціональних показників нирок. У пацієнтів було виявлено вірогідне ($p < 0,05$) підвищення гломерулярної фільтрації в середньому майже на 9 мл/хв, зниження показників T_{max} та $T_{1/2}$ в середньому на 20 % у порівнянні з вихідними даними. Також відмічена достовірна ($p < 0,05$) тенденція до прискорення венозного відтоку в середньому на 2,2 с, та артеріального притоку на 1,5 с, що безсумнівно є позитивними критеріями покращення мікроциркуляції в нирках, що особливо актуально в умовах супутньої діабетичної хвороби нирок з притаманними їй нейро- та ангіопатією.

Таблиця 7.3

Показники динамічної реносцинтиграфії у пацієнтів до та після лікування ($\bar{X} \pm SD$).

Показники функції нирки	n=32			
	До лікування		Після лікування	
	Права нирка	Ліва нирка	Права нирка	Ліва нирка
T max, хв	5,89±1,71	5,45±1,19	4,45±0,78*	4,33±0,45*
T 1/2, хв	20,21±3,83	19,11±2,69	16,51±1,32*	16,04±1,17*
ЕНП, мл/хв	481,62±22,35		540,24±25,19*	
КФ, мл/хв	72,80 ±11,4		85,72±19,05*	

Примітка: * - достовірність різниць до та після лікування ($p < 0,05$)

Таблиця 7.4

Показники внутрішньониркової гемодинаміки у хворих до та після лікування ($\bar{X} \pm SD$).

Показники функції нирки	n=32			
	До лікування		Після лікування	
	Права нирка	Ліва нирка	Права нирка	Ліва нирка
Час артеріального притоку, с	11,69±1,71	12,15±1,19	10,25±0,48*	10,73±0,75*
Час венозного відтоку, с	10,93±1,87	10,11±1,49	8,64±1,02*	8,04±0,97*

Примітка: * - достовірність різниць до та після лікування ($p < 0,05$)

Також виявлено достовірне ($p < 0,05$) збільшення вмісту вітаміну D в сировотці крові досліджуваних пацієнтів в середньому на 27 %. Відповідно встановлено й статистично значуще ($p < 0,05$) зниження вмісту ПТГ у цих хворих майже на 19 % - з 59,2 до 48,9 пг/мл. При цьому статистично

значущих змін вмісту іонізованого кальцію та фосфору плазми крові у обстежених пацієнтів не було виявлено.

Таблиця 7.5

Показники кальцій-фосфорного обміну у хворих до та після лікування, ($\bar{X} \pm SD$).

Показник	n=32	
	До лікування	Після лікування
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,22±0,10	1,14±0,07
Фосфор, ммоль/л	0,97±0,23	1,06±0,31
ПТГ, пг/мл	59,18±17,29	48,99±14,41*
25-ОН-вітамін D, нмоль/л	48,90±13,05	62,57±20,49*

Примітка: * - достовірність різниць до та після лікування ($p < 0,05$)

Таким чином призначення запропонованої удосконаленої схеми терапії хворим при кальцій-оксалатному нефролітіазі, що обтяжений ЦД 2-го типу зумовлює зниження рівня оксалатів та кальцію в сечі майже у 80 % випадків, спостерігалось й зниження гіперкрісталурії. Відмічено покращення показників вуглеводного обміну – зниження вмісту глюкози крові натще та глікозильованого гемоглобіну, що є беззаперечно важливим для профілактики прогресування діабетичної хвороби нирок [175]. Це позитивний вплив на паренхіму нирки на тлі хронічного запалення та зниженої функції у таких хворих, як в перед- так і післяопераційному періоді, та особливо актуально при супутній діабетичній хворобі нирок та наявності хронічного калькульозного пієлонефриту [176, 177].

Вищенаведене свідчить про те, що включення пентоксифіліну, альфаліпоєвої кислоти та вітаміну D, при його дефіциті чи недостатності, в комплексне лікування хворих з кальцій-оксалатним нефролітіазом при

супутньому ЦД 2-го типу, може бути рекомендоване з метою запобігання ускладнень СКХ, зниження вмісту каменеутворюючих компонентів у сечі, та профілактики швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у даної категорії хворих.

Основні положення і результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Возіанов СО, Бойко АІ, Губарь АО, Купрін ДІ, Мороз ОЛ, Леоненко АМ, Чумак НМ. Результати нефропротекції в осіб з уретеролітіазом єдиної нирки після контактної літотрипсії. Здоров'є людини. 2014; 51(4):108-112.
2. Возіанов СО, Бойко АІ, Спиридоненко ВВ, Мороз ОЛ, Гурженко АЮ, Купрін ДІ, Шматюк ТІ, Чумак НМ. Оптимізація зменшення рецидивів пієлонефриту у осіб з уретеролітіазом єдиної нирки після контактної літотрипсії. Урологія. 2015; 73(2):30-39.
3. Бойко АІ, Купрін ДІ. Профілактика ускладнень у пацієнтів із сечокам'яною хворобою на тлі цукрового діабету 2 типу після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії та контактної уретеролітотрипсії. Здоров'є людини. 2019; 68(1):35-38.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сечокам'яна хвороба, або уролітіаз – є поширеним хронічним захворюванням, що стає частою причиною ниркової коліки, призводить до втрати працездатності та пов'язана зі значними витратами, як на хірургічне так і медикаментозне лікування. В світі від СКХ страждають до 10-12 % чоловіків і 5-6 % жінок, при цьому більшість пацієнтів працездатного віку [11, 12]. Поширеність на СКХ в Україні теж залишається дуже високою та спостерігається поступова тенденція до її росту, в 2014 році вона становила 721,7 на 100 тис. населення, а у 2016 вже була вище майже на 5 % - 757,0 [3]. До сьогодні, незважаючи на велику кількість проведених мультицентрових досліджень немає однозначної думки про патогенез цього захворювання. Крім того, в ряді досліджень повідомляється про підвищення поширеності серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та ожиріння серед пацієнтів з уролітіазом, що дозволяє припустити, що захворювання каменів в нирках може бути системним розладом, пов'язаним з метаболічним синдромом та ЦД 2-го типу зокрема [135, 178, 142]. При цьому, рівень поширеності та захворюваності ЦД 2-го типу як у світі так і в нашій країні давно досяг масштабу епідемії. Згідно з даними офіційної звітності МОЗ України за 2018 рік — показник поширеності ЦД з 2014 по 2017 рр. зріс на 7,6 % до 3604,8 на 100 тис. дорослого населення, в результаті під наглядом перебував 1261391 хворий, що складає 3,6 % від всього населення; захворюваність збільшилась на 6,1 % до 294,7 та 102559 відповідно.

Нефролітіаз завжди асоціювався з підвищеним ризиком виникнення ХХН та навіть її термінальної стадії [179]. На тлі ЦД і хронічної діабетичної хвороби нирок, вищенаведені ризики підвищуються у рази [8, 81].

Попри впровадження в урологію нових малоінвазивних та органозберігаючих хірургічних втручань, в нашій країні щорічно виконується більше 3000 нефректомій, трохи менше половини останніх з

приводу СКХ та її ускладнень [4]. У залишеній нирці відбуваються компенсаторні морфологічні та функціональні зміни: гіпертрофія клітин, інтенсифікація функціональної діяльності. При цьому існує висока ймовірність зниження функції єдиної нирки за рахунок підвищення навантаження на нефрони і швидкого виснаження функціонального ниркового резерву [25]. СКХ єдиної нирки ставиться до особливої форми патології. У зв'язку з тяжкістю перебігу, високим ризиком розвитку обтураційної анурії, гнійно-септичних ускладнень, частотою рецидивування, відсутністю функціонального резерву нирки, наявністю хронічного пієлонефриту і швидко прогресуючої ХНН – з одного боку, і складністю вибору методів діагностики і лікування при різко обмеженому часі – з іншого, уролітіаз єдиної нирки виділений в окрему клінічну форму СКХ [30]. У свою чергу в когорті урологічних хворих постійно зростає відсоток пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу, зокрема й серед осіб з єдиною ниркою.

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

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

Метою роботи є удосконалення комплексної діагностики та лікування хворих на нефролітіаз єдиної нирки із супутнім цукровим діабетом 2-го типу на основі вивчення особливостей функціонального стану нирки в його

взаємозв'язку із обмінними процесами. Робота виконана на базі відділу ендоскопічної урології та літотрипсії ДУ «Інститут урології НАМН України» та відділення загальної ендокринної патології та обміну речовин Київського міського клінічного ендокринологічного центру. Період вивчення становив 2012–2018 роки. Генеральну сукупність склало 194 чоловік. Дослідження носило ретроспективний та проспективний характер. Перше представлено типологічною вибіркою 109 історій хвороб пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки після нефректомії (31) та однобічним процесом (78), які мали ЦД 2-го типу. Критеріями виключення другої складової були: обструкція верхніх сечових шляхів, загострення пієлонефриту, наявність ЦД та хронічної хвороби нирок 4 і 5 стадій. Відповідно до задач дослідження та особливостей первинного клінічного матеріалу було сформовано 5 наступних груп.

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

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

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

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

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

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

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

При зборі анамнезу звертали увагу на: тривалість сечокам'яної хвороби, цукрового діабету, строки та причини нефректомії. Враховувались – маса тіла (кг), зріст (см), індекс маси тіла (ІМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$). Об'єм лабораторних досліджень включав: загальний аналіз крові та сечі, біохімічні показники крові – креатинін, сечовина, сечова кислота, глюкоза крові, глікозильований гемоглобін, паратгормон, рівень іонізованого кальцію, фосфору, вміст вітаміну D. За загальним аналізом крові визначались гемоглобін, кількість еритроцитів, тромбоцитів, величина кольорового показника і швидкість осідання еритроцитів; лейкоцитарна формула. Загальний аналіз сечі передбачав визначення кольору, прозорості, питомої ваги, рН, наявності білка, цукру, лейкоцитів, еритроцитів, епітеліальних клітин, бактеріурії та мікроскопію осаду. Концентрацію креатиніну та фосфору у сироватці крові визначали колориметричним методом, вміст сечовини – спектрофотометричним, а глікозильованого гемоглобіну методом високопродуктивної рідинної хроматографії. Вищенаведені дослідження здійснювали на фотометричному біохімічному аналізаторі «Star Dust MC15» (Іспанія). Концентрацію ПТГ у сироватці крові досліджували методом хемілюмінесцентного аналізу, вміст кальцію іонізованого у сироватці крові

іоноселективним методом, концентрацію вітаміну D – методом твердофазного імуноферментного аналізу на імунохемілюмінісцентному аналізаторі «ADVIA Centaur» фірми Siemens (Німеччина). Вивчали добову сечу та показники плазми крові пацієнтів для виконання аналізу транспорту солей. Кальцій, фосфор та оксалати сечі визначали методом колориметрії. Для визначення рН сечі застосовували іонселективний метод. Для оцінки функціонального стану нирки визначали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Для її розрахунку використовувалась формула Cockcroft - Gault. Дане рівняння представлено формулою: $\text{рШКФ (мл/хв)} = (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} \times (1,23 \text{ для чоловіків або } 1,05 \text{ для жінок}) / \text{креатинін крові}$.

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

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

Хімічний склад каменів визначався у відділі сечокам'яної хвороби державної установи «інститут урології НАМН України». Спектральний їх аналіз здійснювався на дифрактометрі рентгенологічному загального призначення – апараті ДРОН-2 та в камерах РКД-57, з випромінюванням Fe (α, β) (30 кВ, 5 мА) після попереднього подрібнення конкременту, на спектрометрі UR-20 фірми Карл Цейс (Німеччина) із застосуванням стандартної методики таблетування з бромідом калію (1 мг каменю на 150 мг броміду калію).

Статистична обробка даних проводилась за допомогою пакетів «Microsoft Exell» та «StatSoft Statistica v10.0». Гіпотезу про нормальний

розподіл генеральної сукупності перевіряли за допомогою одновибіркового тесту Колмогорова-Смірнова. Кількісні ознаки визначали шляхом обчислення середніх значень. Для визначення відмінностей було використано критерій Стюдента (t), критерій згоди χ^2 Пірсона, точний критерій Фішера (F), використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. З метою обґрунтування впливу різних факторів на перебіг СКХ у пацієнтів з ЦД 2-го типу використовували методику розрахунку відношення шансів (OR) та відповідно 95% довірчий інтервал (95% CI). Для визначення прогностичної значущості кожного фактору застосовували методику, що була запропонована О.П. Мінцером та ґрунтується на критерії Ст'юдента. Основа цього методу – це порівняння частоти несприятливого перебігу, що зустрічається у пацієнтів при наявності ознаки, яка досліджується, із середньою частотою негативного перебігу серед усіх хворих, що були обстежені на предмет наявності тієї самої ознаки. Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою методу рангової кореляції Спірмана (r). Результати вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що в обох групах пацієнтів із СКХ, обтяженою ЦД 2-го типу переважали хворі з ожирінням, при цьому майже 25 % пацієнтів з ожирінням II та III ступеню. У 61,0% хворих з єдиною ниркою причиною видалення контрлатеральної нирки була саме СКХ або її ускладнення – коралоподібні і множинні камені, гнійний калькульозний пієлонефрит. Серед пацієнтів з єдиною ниркою вже протягом першого року після нефректомії у 7,0% осіб вперше була діагностована СКХ, та у 42,0% в перші 5 років, що підтверджує дані отримані С. О. Возіановим та співавт. [180].

Серед провідних чинників ризику формування СКХ та її рецидивів розглядаються ендокринологічні захворювання [178]. При цьому зростає медико-соціальна значущість ЦД 2 типу і надмірної маси тіла серед населення усіх країн світу [64, 67, 181]. В ході проведення роботи було встановлено, що у 82 % хворих з двома нирками час дебюту ЦД 2-го типу

передував розвитку СКХ, тоді як серед пацієнтів з єдиною ниркою лише у 49 %. При проведенні ж кореляційного аналізу Пірсона у всій когорті осіб з цукровим діабетом 2-го типу, виявили прямий кореляційний зв'язок між такими показниками, як стаж ЦД та СКХ, значення коефіцієнта рангової кореляції становило $r=+0,43$; $p<0,001$. Серед пацієнтів з СКХ єдиної нирки та супутнім ЦД 2-го типу майже в 2 рази частіше спостерігалась й артеріальна гіпертензія, яка поглиблює ДХН.

В даний час урологами все більше уваги приділяється гіпоглікемічній терапії, яку отримують пацієнти з СКХ в контексті метафілактики уrolітіазу [168]. У дослідженні встановлено, що вдвічі більше пацієнтів з СКХ єдиної нирки та ЦД 2-го типу підтримують рівень цукру крові інсулінотерапією (16,2%), тоді як кожен четвертий (25,6%) хворий з однобічним нефролітіазом – комбінованим лікуванням, а саме: приймаючи інсулін та таблетовані гіпоглікемічні ЛЗ. Звертає на себе увагу частота застосування останніх, особливо серед пацієнтів із єдиною ниркою (80,6% проти 65,4% при двох нирках). 71 % всіх пацієнтів з СКХ отримували таблетовані гіпоглікемічні засоби, майже 59 % з них приймали засоби групи бігуанідів, зокрема метформін. Метформін, як показує ряд досліджень призводить до зрушення рН в кислу сторону, чим підвищує ризики повторного каменеутворення.

Головним критерієм визначення функціонального стану нирок та ХХН є вивчення ШКФ. Також важливим фактором прогнозу поглиблення ДХН є гломерулярна гіперфільтрація [169]. Згідно отриманих нами даних середні показники ШКФ достовірно були нижчими серед пацієнтів із СКХ єдиної нирки при наявності супутнього ЦД 2-го типу. Крім того, за кількістю пацієнтів зі зниженою ШКФ статистично значуща більшість також була даній групі хворих – 77,4%. Більший відсоток серед них був й осіб з гломерулярною гіперфільтрацією. При проведенні ж кореляційного аналізу виявлена пряма кореляційна залежність між показником ШКФ: з чоловічою статтю ($r=+0,35$); гемоглобіном крові ($r=+0,40$); товщиною паренхіми нирки ($r=+0,46$); питомою вагою сечі ($r=+0,33$). Зворотньою вона виявилася: з віком

($r=-0,45$); тривалістю ЦД ($r=-0,42$), СКХ ($r=-0,38$); ступенем діабетичної ангіопатії ($r=-0,41$); рівнем протеїнурії ($r=-0,44$); тривалістю прийому таблетованих цукрознижувальних лікарських засобів ($r=-0,39$). Закономірно достатньо важливими виявилися й такі незалежні фактори негативного впливу на ренальну функцію, як вік, жіноча стать, єдина нирка.

Згідно з результатами нашого дослідження, протеїнурію виявили у 26 (83,2%) пацієнтів I-ої (основної) групи в одноразовому загальному аналізі сечі. Встановлено, що серед пацієнтів основної групи в осаді сечі превалювали оксалати – майже у 55 % хворих, тоді як в II-ій групі – осіб з двома нирками у 68 % були присутні солі сечової кислоти. У пацієнтів з єдиною ниркою, незалежно від причини, з якої була проведена нефректомія, навіть через 2-3 роки концентрація кальцію у клубочковому і реабсорбованому ультрафільтратах перевищує показники здорових осіб [43].

При аналіз даних терміну СКХ було виявлено факт того, що доволі великий відсоток серед пацієнтів з єдиною ниркою становили пацієнти з терміном після нефректомії 1 рік та менше, відповідно в I-й групі це встановлено у 10 (32,3%) осіб – СКХ вперше була діагностовано протягом року після видалення контрлатеральної нирки. У класичній праці Р. Джаудат та співавт. Підтверджується факт того, що каменеутворення визначається навіть в перші роки після видалення контрлатеральної, коли нирка, яка залишилась проходить фазу функціональної реабілітації [6].

Збереження життєздатності єдиної нирки після нефректомії у хворих на СКХ є одним з актуальних питань в урології. Особливу небезпеку представляє прогресування патологічних процесів в єдиній нирці у хворих з супутнім цукровим діабетом у зв'язку з можливістю розвитку ренальної недостатності [71, 72]. При аналізі даних ДСРГ виявлена статистично значуща відмінність у показниках часу артеріального та венозного кровотоку серед хворих з СКХ єдиної нирки у порівнянні із умовно «здоровою» єдиною ниркою. Максимально уповільненими вони були серед пацієнтів з ЦД 2-го типу – $12,0 \pm 0,51$ та $15,2 \pm 1,5$ секунд відповідно. При цьому уповільнення

венозного відтоку превалює над уповільненням артеріального притоку, що свідчить про наявність внутрішньоклубочкової гіпертензії у даної когорти хворих. Що ймовірно пов'язано не тільки з гіпертрофічними змінами в єдиній нирці, а й впливом гіперглікемії на капілярний плазмотік. При ДРСГ також спостерігалось достовірне уповільнення ЕНП та КФ у хворих з нефролітіазом єдиної нирки та супутнім ЦД, відносно групи єдиної «здорової» нирки. Так, ЕНП у хворих I-ї групі був зменшений на 20% відносно IV групи. Середній показник КФ хворих з ЦД 2-го типу був на 30% нижче цього параметру в IV групі та становив 59 ± 10 мл/хв, ($p < 0,05$). При аналізі ренограм хворих із СКХ єдиної нирки та ЦД 2-го типу паренхіматозний тип кривої був зафіксований у 16 хворих (76,2%), обструктивний у 5 (23,8%). Тоді, як в групі пацієнтів з СКХ єдиної нирки без ЦД навпаки переважали пацієнти з обструктивним типом – 15 (65,2%) проти 7 (34,8%). Що вірогідно є наслідком хронічної ішемії ниркової паренхіми та гломерулярної гіперперфузії, що спостерігається у більшості хворих з діабетичною хворобою нирок.

Проведений нами аналіз кальцій-фосфорного обміну у хворих із СКХ обтяженої ЦД 2-го типу показав, що серед пацієнтів з нефролітіазом було значно більше дефіциту вітаміну D. А серед пацієнтів з єдиною ниркою дефіцит вітаміну D взагалі становив 67,7 %. Також, виявилось, що відсоток осіб з підвищеним рівнем ПТГ був більшим в групі пацієнтів з єдиною ниркою 10 (32,3%) тоді, як в групі пацієнтів з двома функціонуючими нирками лише 5 (10,6%) чоловік. При цьому у пацієнтів з дефіцитом 25-ОН-вітаміну D закономірно були більш високі рівні ПТГ.

При проведенні кореляційного аналізу виявлена достовірна обернена кореляція вмісту вітаміну D з віком пацієнтів ($r = -0,42$; $p < 0,01$), ІМТ ($r = -0,34$; $p = 0,04$), вмістом креатиніну крові ($r = -0,38$; $p < 0,01$) та глюкозою крові натще ($r = -0,42$; $p < 0,001$), яка свідчить про залежність рівня гіперглікемії від вмісту вітаміну D. Цей факт освітлений і в інших дослідженнях, так Peng Y та

співавт. підтвердили взаємозв'язок вітаміну D з прогресуванням діабетичної хвороби нирок [155].

Спостерігався сильний прямий зв'язок вітаміну D з ШКФ ($r=0,51$; $p<0,001$). Також варто зазначити, що визначався й обернений зв'язок вмісту вітаміну D плазми крові з наявністю лейкоцитів у загальному аналізі сечі ($r=-0,46$; $p<0,001$). Відповідно до взаємозв'язку вмісту вітаміну D і запалення, можна припустити, що дефіцит вітаміну D збільшує ризик утворення каменів у нирках за рахунок підвищення вмісту запальних медіаторів. Даний факт досліджувався в роботі Zhang Y. та доведено, що вітамін D відтворює транскрипцію, тобто фактори які регулюють реакцію запалення – це білок NF- κ B та MAP-кіназа і молекули адгезії – MCP-1 [174]. Також варто відзначити, що серед всієї когорти пацієнтів з нефролітіазом спостерігалась пряма середньої сили кореляція вмісту вітаміну D та іонізованого кальцію ($r= -0,38$; $p<0,01$). Що підтверджує зв'язок рівня вітаміну D з вмістом кальцію саме у хворих на нефролітіаз. У цьому наші результати збігаються з даними інших авторів [161, 163]. Так в I-й групі середній вміст кальцію сечі перевищував контроль на 43 % ($p<0,01$), в II-й групі на 30 % ($p<0,05$) відповідно. Щодо вмісту оксалатів в I-й групі їх середній рівень був вище майже на 70 % по відношенню до контрольної групи ($p<0,01$), в II-й групі на 59 % ($p<0,01$). Хоча деякі дослідження наполягають на тому, що підвищені рівні цього гормону викликають збільшення виведення кальцію з сечею, що може збільшити ризик утворення каменів і може бути пов'язано з гіперкальціурією в організмі [159, 164].

За результатами ретельного вивчення клінічних та анамнестичних даних 109 хворих із нефролітіазом та супутнім ЦД 2-го типу було виявлено 20 факторів ризику несприятливого перебігу СКХ. Кожен з цих факторів мав кілька окремих ознак, таким чином загальна кількість їх становила 53. У подальшому розраховували відносний ризик (RR) по кожному з факторів та їх прогностичну значимість, яка визначалась у вигляді балів. Таким чином визначалось у скільки разів ризик несприятливого перебігу вищий серед

пацієнтів з даним фактором, ніж у тих, у яких його нема. Після чого надавалась кількісна оцінка по кожному фактору. Досить вагомими виявились фактори пов'язані з перебігом обох патологій. Так тривалість захворювання на ЦД 2-го типу понад 5 років збільшує ризики ускладнень перебігу СКХ у хворих в 5,8 разів ($RR=5,80$ при 95% ДІ 1,50-22,42). Вже при розвитку діабетичної ангіопатії 2 ступеню шанси ускладнень збільшуються в 4,5 рази ($RR=4,56$ при 95% ДІ 1,52-13,69). Як чергове підтвердження впливу діабетичної ангіопатії це те, що наявність у хворих полінейропатії та ретинопатії збільшували ризики в 6,4 та 4,1 рази відповідно ($RR=6,4$ при 95% ДІ 1,65-24,83; $RR=4,1$ при 95% ДІ 1,385-12,420). Загострення хронічного калькульозного пієлонефриту збільшує ризик в 3 рази ($RR=3,04$ при 95% ДІ 1,17-3,04). Наявність більш, ніж двох перенесених в минулому операцій з приводу СКХ ускладнює процес в 2,8 рази ($RR=2,79$ при 95% ДІ 1,55-5,02). У хворих з єдиною ниркою шанс несприятливого перебігу більший в 2,7 рази ($RR=2,65$ при 95% ДІ 1,65-4,24) у порівнянні із пацієнтами при двох функціонуючих нирках. При оцінці значень загального обстеження, досить вагомим ризиком виявився вміст сечовини крові. Вже при показнику 8 ммоль/л та більше ризик зростає в 2,5 рази ($RR=2,65$ при 95% ДІ 1,65-4,24). Також ризик збільшується: при розвитку анемії, в 2,2 рази при гемоглобіні менше 120 г/л ($RR=2,24$ при 95% ДІ 1,40-3,55); в 2 рази коли кількість лейкоцитів сечі перевищує 12 в полі зору ($RR=1,94$ при 95% ДІ 1,18-3,18); в 1,7 рази при показнику глюкози крові натще вище 8 ммоль/л ($RR=1,72$ при 95% ДІ 1,05-2,84). Досить закономірним виявився й вплив на посилення ризику рівень протеїнурії, при перевищенні рівня 0,066 г/л, шанси збільшувались в 1,7 рази ($RR=1,69$ при 95% ДІ 1,02-2,84). Також, наявність каменів нирок розміром 10 мм і більше достовірно посилювали шанси несприятливого перебігу в 2,3 рази ($RR=2,28$ при 95% ДІ 1,35-3,83).

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

балів. Отримана кількісна оцінка – основа для вирішення завдання дослідження. В кожному конкретному випадку треба підсумувати бали прогностичної значущості ознак, виявлених у пацієнта. В результаті отримано показник, який виконує роль інструмента при прийнятті подальших рішень щодо лікувальних та профілактичних заходів застосованих для кожного конкретного хворого. За аналітико-синтетичним аналізом динамічного ряду розрахованих сумарних показників стало можливим виділення трьох ступенів ризику несприятливого перебігу нефролітіазу, яка стала інструментом для прийняття подальших дій, тобто була розроблена по суті прогностична таблиця, при супутньому ЦД 2-го типу. Суть запропонованого способу полягає у розрахунку показника за сумою балів з подальшим визначенням за ним ступеня ризику перебігу захворювання згідно складеної таблиці. Крім того, за динамікою сумарного показника в процесі лікування можна оцінювати ефективність обраної схеми, більше того, здійснювати його корекцію, а по завершенню проводити моніторинг під час активного диспансерного спостереження, з тим, щоб своєчасно, при зміні величини показника регулювати комплексну схему метафілактики нефролітіазу хворих з єдиною ниркою, які мають ЦД 2-го типу. Отриманий попередній досвід дозволяє прийти до висновку про доцільність такого принципу й у хворих з однобічним нефролітіазом та супутнім ЦД 2-го типу.

Відповідно до ступенів ризику пропонуються удосконалені стандартні комплексні схеми лікування. Бажаною метою яких, є досягнення низького ризику із нормалізацією вмісту вітаміну D. Така ситуація передбачає мінімізовану кількість наявних факторів ризику, деякі з них мають значення, однак відносяться до некерованих. При досягненні таких умов пацієнти потребують якісного, активного спостереження сімейними лікарями 1 раз на 3 місяця. У разі негативної зміни показників результатів обстеження, у перелік яких варто включати визначення вмісту вітаміну D, необхідною стає консультація уролога та ендокринолога. За частотою, строками переходу

пацієнта з однієї групи до другої можна оцінювати ефективність лікування, проводити вчасно його корегування і відслідковувати за станом здоров'я зазначеної категорії пацієнтів. Контрольні клініко-лабораторні дослідження виконували на початку дослідження та через 6 місяців лікування.

В результаті застосування запропонованої схеми в клінічній практиці були досягнуті наступні позитивні зміни. Вони проявилися вірогідним покращенням показників вуглеводного обміну: глюкоза крові зменшилась на 14% з $9,1 \pm 1,8$ до $7,8 \pm 0,9$ ммоль/л; вмісту гликозильованого гемоглобіну на 17% з $9,8 \pm 2,1$ до $7,5 \pm 1,6$ %. Вищенаведені дані сприятливого впливу вітаміну D на вуглеводний обмін підтверджуються і в дослідженнях інших авторів [155]. Виявлено статистично значуще зниження гіперурікемії на 23,4%, гіперекскреції оксалатів в 1,5 рази у порівнянні з вихідними даними. Майже у всіх пацієнтів (84%) нормалізувалась рН сечі (з $5,87 \pm 0,34$ до $6,34 \pm 0,89$). Контрольні дані динамічної нефросцинтиграфії свідчать, що у хворих на СКХ, обтяжену ЦД 2-го типу, було досягнуто покращення внутрішньониркової гемодинаміки та функціональних показників нирок. А саме: виявлено вірогідне ($p < 0,05$) підвищення ШКФ (майже на 9 мл/хв.), зниження показників T_{max} та $T_{1/2}$ в середньому на 20% у порівнянні до вихідних даних; відмічена тенденція до прискорення венозного відтоку (на 2,2 хв.) та артеріального притоку (на 1,5 хв.). Отже отримані нами дані свідчить про покращення мікроциркуляції нирок в результаті застосування пентоксифіліну та альфаліпоевої кислоти, що є дуже важливим на тлі нефролітіазу єдиної нирки [175].

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

Таким чином, при проведенні даного дослідження доведена необхідність врахування виду цукрознижувальної терапії у хворих з СКХ, що обтяжена

ЦД 2 типу з метою подальшої метафілактики уролітіазу у цих пацієнтів. Дослідження стану кальцієво-фосфорного обміну, вмісту вітаміну D та ПТГ при СКХ єдиної нирки на тлі ЦД 2-го типу дозволяє встановити та проводити профілактичні або лікувальні заходи, які зменшують ризик повторного каменеутворення та упереджують розвиток ускладнень перебігу СКХ. У хворих з єдиною ниркою особливо при супутньому ЦД 2-го типу диспансеризація повинна включати, як стандартні обстеження, так і методи дослідження функціонального стану нирки – ДСРГ з обов'язковим проведенням НРАГ. Доведена необхідність прогнозування перебігу СКХ у хворих із супутнім ЦД, для запобігання подальшого ураження нирок та розвитку ускладнень та супутніх метаболічних змін. Розроблені методичні підходи дозволяють удосконалити діагностику та лікування хворих з проявами хронічного захворювання нирок при поєднаній патології, покращити якість життя цих пацієнтів.

ВИСНОВКИ

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

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

плазми ($r = -0,38$; $p < 0,01$), глюкозою крові ($r = -0,42$; $p < 0,001$) і прямий із ШКФ ($r = 0,51$; $p < 0,001$), простежені також вищі рівні паратгормону при дефіциті вітаміну D ($85,28 \pm 17,75$ проти $48,99 \pm 25,40$ пг/мл у хворих з нормальним його рівнем).

4. Визначено, що у пацієнтів із нефролітіазом єдиної нирки та супутнім ЦД 2-го типу вірогідно вищою була концентрація паратгормону, ніж при однобічному процесі поєднаному із ЦД 2-го типу ($85,28 \pm 17,75$ проти $61,68 \pm 14,49$ пг/мл відповідно), яке узгоджувалось із порушенням мінерального обміну – більш високими показниками концентрації іонізованого кальцію ($1,22 \pm 0,12$ проти $1,16 \pm 0,08$ ммоль/л, відповідно) та фосфору плазми крові ($1,05 \pm 0,25$ проти $0,96 \pm 0,09$ ммоль/л, відповідно), що разом підтверджує несприятливий перебіг захворювання у даної категорії.
5. Виявлені фактори ризику та їх ознаки (20 та 53) несприятливого перебігу нефролітіазу при супутньому ЦД 2-го типу (в межах обумовленого програмою обстеження), встановлені значення відносного ризику кожного, визначена інформативна значимість (в балах) найбільш вагомих, на основі чого обґрунтовано виділення трьох груп з межовими значеннями сумарної оцінки кількості наявних факторів, як інструменту для об'єктивізації прийняття відповідних рішень щодо вибору лікування пацієнтів та моніторингу за його результатом.
6. Доведена доцільність розширення стандартних схем обстеження хворих із нефролітіазом та супутнім ЦД 2-го типу включенням до них визначення концентрації вітаміну D, паратгормону, обов'язковим вивченням кровотоку нирки та консультацією ендокринолога.
7. Запропоновано персоніфікований підхід до вибору схеми лікування хворих на нефролітіаз єдиної нирки із супутнім ЦД 2-го типу, які удосконалені включенням до стандартних вітаміну D, пентоксифіліну та альфаліпоевої кислоти, і доведено, що при їх дотриманні збільшилось ШКФ в середньому із $72,8 \pm 14,1$ до $85,7 \pm 19,5$ мл/хв.; ($p < 0,05$) і майже в 1,5 рази знизилась гіперекскреції оксалатів та на 25% – гіперурікемія.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Диспансерне спостереження лікарем загальної практики/сімейним хворих з нефролітіазом та супутнім ЦД 2-го типу, особливо у разі єдиної нирки, повинно здійснюватись за рекомендаціями і призначеннями строків та об'єму дослідження сумісного консультування урологів та ендокринологів.
2. Рекомендовано розширення комплексу діагностичних обстежень хворих на нефролітіаз із супутнім ЦД 2-го типу визначенням концентрацій вітаміну D, паратгормону, обов'язковою динамічною ангіоневросцинтиграфією та консультацією ендокринолога на предмет виявлення гіперпаратиреозу.
3. Запропоновано таблицю із найбільш поширених та інформативно значимих факторів ризику несприятливого перебігу нефролітіазу із супутнім ЦД 2-го типу, можливість впливу на окремі з них дозволить уповільнити прогресування патологічних процесів.
4. Запропоновано виділення трьох груп ризику перебігу нефролітіазу у хворих із ЦД 2-го типу за сумою балів наявних факторів в кожному конкретному випадку на момент обстеження, які служать ключовим інструментом при виборі тактики лікування та її корекції.
5. Запропоновано удосконалену схему комплексного лікування хворих на нефролітіаз із супутнім ЦД 2-го типу за рахунок розширення стандартної вітаміном D, пентоксифіліном та альфаліпоєвою кислотою.

СПИСОК ВИКОРАСТОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Доста НИ, Гринюк НК. Мочекаменная болезнь. Мед. знания. 2017;(1):3-5.
2. Колпаков ИС. Мочекаменная болезнь: рук. для врачей. М.: Мед. информ. агентство (МИА);2014.368 с.
3. Сайдакова НО. Загальна картина стану урологічної служби, основних показників діяльності, епідеміологічних процесів в Україні (2016-2017 роки). Урологія. 2018; 86(3):6-10.
4. Дмитришин СП. Сечокам'яна хвороба: епідеміологічні особливості в регіональному аспекті. Урологія. 2015;19(4):21-9.
5. Тюзиков ИА, Греков ЕА, Мартов АГ. Заболевания единственной почки: научная история и эволюция проблемы. Урология. 2013;(6):103-10.
6. Джаудат Р, Лопаткин НА, Мазо ЕБ. Мочекаменная болезнь единственной почки. М: Медицина;1972. 88 с.
7. Гульчій МВ. Системний контроль глікозильованого гемоглобіну – шлях до покращення лікування і якості життя людей з цукровим діабетом. Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. 2014;4:91-8.
8. Weinberg AE, Patel CJ, Chertow GM, Leppert JT. Diabetic severity and risk of kidney stone disease. Eur Urol. 2014;65(1):242-7.
9. Joslin Diabetes Center. Guideline for the care of the older adult with diabetes. – Boston(MA): Joslin Diabetes Center.2007;8p.
10. МКБ 10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра [Интернет]. [цитировано 2017 Апр 22]. Доступно: <http://mkb-10.com/index.php?pid=5325>.
11. Daudon M, Knebelmann B. Epidemiology of urolithiasis. Rev Prat. 2011;61(3):372-8.
12. Okuyama M. Epidemiology of urolithiasis. Clin Calcium. 2011;21(10):1442-7.
13. Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. World J Urol. 2013;31(5):1087-92.

14. Shoag J, Tasian GE, Goldfarb DS, Eisner BH. The new epidemiology of nephrolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(4):273-8.
15. Белай СИ, Довбыш МА, Белай ИМ. Мочекаменная болезнь: актуальность вопроса и перспективы его развития. *Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та*. 2016;15(5):19-26.
16. Kang HW, Seo SP, Kim WT, Kim YJ, Yun SJ, Lee SC, et al. Effect of renal insufficiency on stone recurrence in patients with urolithiasis. *J Korean Med Sci*. 2014;29(8):1132-7.
17. Johri N, Cooper B, Robertson W, Choong S, Rickards D, Unwin R. An update and practical guide to renal stone management. *Nephron Clin Pract*. 2010;116(3):c159-71.
18. Сайдакова НО, Шуляк ОВ, Шило ВМ, Дмитришин СП, Кононова ГЄ. Сечокам'яна хвороба: стан та проблемні питання надання спеціалізованої допомоги населенню в м. Києві. *Урологія*. 2018;84(1): 33-40.
19. Стусь В.П., Агеев В.А., Амбросийчук АЯ, Арийчук АИ, Артемьев ДВ, Балабан ММ, и др. Открытое исследование по изучению клинико-эпидемиологических характеристик мочекаменной болезни в Украине. *Урологія*. 2015;19(3):109-18.
20. Григорьев НА, Семенякин ИВ, Малхасян ВА, Гаджиев НК, Руденко ВИ. Мочекаменная болезнь. *Урология*. 2016;прил.2:37-69.
21. Серегин АВ, Мулабаев НС, Толордава ЭР. Современные аспекты этиопатогенеза мочекаменной болезни. *Лечеб. дело*. 2012;4:4-10.
22. Баглай ГВ. Особенности диагностики и лечения мочекаменной болезни при аномалиях развития почек [автореферат]. М.:Гл. воен. клин. госпиталь им. Н.Н. Бурденко; 2003. 24 с.
23. Газымов ММ, Филиппов ДС, Газымова ДМ. Метафилактика нефролитиаза у больных аномалиями почек и мочеточников. *Саратов. науч.-мед. жур.* 2011;7(S2):s131.

24. Гаджиев ГД. Оптимизация оказания медицинской помощи при крупных и коралловидных камнях единственной или единственно-функционирующей почки [автореферат]. М.: НИИ урологии; 2015. 26 с.
25. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, Kamihira O, Moriya Y, Gotoh M. Change in contralateral renal parenchymal volume 1 week after unilateral nephrectomy. *Urology*. 2009;74(3):708-12.
26. Hegde S, Coulthard MG. Renal agenesis and unilateral nephrectomy: what are the risks of living with a single kidney? *Pediatr Nephrol*. 2009;24(3):439-46.
27. Hellerstein S, Chambers L. Solitary kidney. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(7):652-8.
28. Takagi T, Mir MC, Sharma N, Remer EM, Li J, Demirjian S, et al. Compensatory hypertrophy after partial and radical nephrectomy in adults. *J Urol*. 2014;192(6):1612-8.
29. Schreuder MF. Life with one kidney. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(4):595-604.
30. Иванов АП, Тюзиков ИА, Фатеев ДМ. Этиологическая характеристика заболеваний единственной почки после нефрэктомии. *Воен.-мед. журнал*. 2011;332(9):69-71.
31. Лапшаева ТВ. Факторы риска неблагоприятного прогноза у больных с единственной почкой. *Сиб. мед. журн*. 2006;61(3):47-9.
32. Аляев ЮГ, Терновой СК, Сеницын ВЕ, Рапопорт ЛМ, Руденко ВИ, Цариченко ДГ, и др. Влияние аномалий почек и верхних мочевых путей на возникновение мочекаменной болезни. *Мед. визуализация*. 2006;(3):88-93.
33. Иванов АП, Тюзиков ИА. Влияние заболеваний единственной почки на ее функциональное состояние в отдаленном периоде после нефрэктомии. *Рос. мед. журн*. 2012;(1):24-6.
34. Абдихаликов ТЖ. Клинико-рентгенологический прогноз у пациентов с единственной оставшейся почкой вследствие почечнокаменной болезни и стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента. *Вестн. КазНМУ*. 2015;(3):25-7.

35. Паршенкова ИГ. Мочекаменная болезнь единственной почки: современные аспекты лечения [автореферат]. М.: Нац. мед. исслед. радиологич. Центр; 2016. 27 с.
36. Bucuras V, Gopalakrishnam G, Wolf JS Jr, Sun Y, Bianchi G, Erdogru T, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: nephrolithotomy in 189 patients with solitary kidneys. J Endourol. 2012;26(4):336-41.
37. Дутов ВВ, Мамедов Э.А, Паршенкова ИГ. Мочекаменная болезнь единственной почки: современные аспекты лечения: учеб. пособие. М.: МОНИКИ;2015. 23 с.
38. Bagrodia A, Malcolm JB, Diblasio CJ, Mehrazin R, Patterson AL, Wake RW, et al. Variation in the incidence of and risk factors for the development of nephrolithiasis after radical or partial nephrectomy. BJU Int. 2010;106(8):1200-4.
39. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Половинчук АИ, Пащенко ВБ, Попов ДВ, Московкин АГ. Лечение уrolитиаза у пациентов с единственной почкой. Клин. геронтология. 2008;14(10):11-5.
40. Спиридоненко ВВ, Зінченко ОВ. Особливості морфологічних змін в структурі ниркової тканини при уrolітіазі єдиної нирки. Укр. морфол. альманах. 2011;9(3 Дод):132.
41. Goodship TH, Stoddart JT, Martinek V, Geetha D, Brown AL, Ward MK, et al. Long-term follow-up of patients presenting to adult nephrologists with chronic pyelonephritis and 'normal' renal function. QJM. 2010;93(12):799-803.
42. Hamasuna R, Takahashi S, Nagae H, Kubo T, Yamamoto S, Arakawa S, et al. Obstructive pyelonephritis as a result of urolithiasis in Japan: diagnosis, treatment and prognosis. Int J Urol. 2015;22(3):294-300.
43. Бойко АІ, Гурженко АЮ. Особливості перебігу нефролітіазу у пацієнтів з єдиною "здоровою" ниркою, яка залишилася після нефректомії з причини різних захворювань. Здоров'є мужчини. 2013;(3):131-7.
44. Бойко АІ. Єдина нирка як мішень для нирковокам'яної хвороби. Здоров'є мужчини. 2011;(3):134-7.

45. Шабанова В, составитель. Мочекаменная болезнь и другие заболевания мочевыводящей системы. Н.. Новгород: Слог; 2012. 159 с.
46. Преображенский ДВ, Маренич АВ, Романова НЕ, Киктев ВГ, Сидоренко Б.А. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение. *Практ. ангіологія*. 2019;(8):21-2.
47. Мороз ОІ. Сечові профілі білкових маркерів канальцевої дисфункції у випадках нефролітіазу єдиної нирки. *Здоров'є чоловіка*. 2015;(4):110-13.
48. Абдыхаликов ТЖ. Функциональное состояние единственно оставшейся почки у больных, в длительном катамнезе перенесших операцию по поводу мочекаменной болезни. *Вестн. Кыргыз.-Рос. славян. ун-та*. 2016;16(7):3-6.
49. Бойко АІ, Гурженко АЮ, Ганжий ВВ, Губарь АО. Комплексне дослідження та функціональна оцінка стану пацієнтів з єдиною ниркою і сечокам'яною хворобою. *Клін. хірургія*. 2013;(11):51-3.
50. Бойко АІ. Губарь АО, Гурженко АЮ. Профілактика, дієтотерапія та комплексне патогенетичне лікування нирковокам'яного нефролітіазу у пацієнтів з єдиною ниркою. *Урологія*. 2013;17(3):44-50.
51. Гулиев Б. Г. Чрескожное удаление камней единственной почки. *Эксперим. и клин. урология*. 2014;(3):44-8.
52. Kim IK, Tan JC, Lapasia J, Elihu A, Busque S, Melcher ML. Incidental kidney stones: a single center experience with kidney donor selection. *Clin Transplant*. 2012;26(4):558-63.
53. Swearingen R, Roberts WW, Wolf JS Jr. Ureterscopy for nephrolithiasis in transplanted kidneys. *Can J Urol*. 2015;22(2):7727-31.
54. Ferreira Cassini M, Cologna AJ, Ferreira Andrade M, Lima GJ, Medeiros Albuquerque U, Pereira Martins AC, et al. Lithiasis in 1,313 kidney transplants: incidence, diagnosis, and management. *Transplant Proc*. 2012;44(8):2373-5.
55. Юшина ЕГ, Феофилов ИВ, Быков АЮ, Григоров ЕВ. Малоинвазивные методы коррекции урологических осложнений после трансплантации почки. *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. 2012;(4 Прил):122.

56. Kupajski M1, Tkocz M, Ziaja D. Modern management of stone disease in patients with a solitary kidney. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2012;7(1):1-7.
57. Яненко ЭК, Катибов МИ, Меринов ДС, Гаджиев ГД. Прогностические факторы для эффективности и безопасности перкутанной нефролитотрипсии крупных и коралловидных камней единственной почки. *Эксперим. и клин. урология*. 2015;(3): 42-8.
58. Фролов АС, Сагалевич АИ, Серняк ПС, Черников АВ, Балка ЛА. Сравнительная оценка способов и результатов лечения уrolитиаза при единственной почке. *Урология*. 2013;17(3):51-5.
59. Saussine C, Lechevallier E, Traxer O. Urolithiasis and ureteropelvic junction obstruction. *Prog Urol*. 2008;18(12):986-8.
60. Серняк ПС, Сафронов ВЯ, Фролов СГ, Черников АВ, Сагалевич АИ, Деркач ИА, и др. Эволюция лечения мочекаменной болезни при единственной почке. *Вестн. неотлож. и восстановит. медицины*. 2012;13(3):396-8.
61. Kaselas C, Papouis G, Grigoriadis G, Klokkaris A, Kaselas V. Pattern of renal function deterioration as a predictive factor of unilateral ureteropelvic junction obstruction treatment. *Eur Urol*. 2007;51(2):551-5.
62. Мороз ОЛ. Роль оксидантного стрессу в осіб з уrolітіазом єдиної нирки за даними системи глутатіону. *Здоровье мужчины*. 2015;(2):134-7.
63. Miernik A, Borgmann H, Salem J, Bründl J. Challenges for the urology resident: focus urolithiasis. *Urologe A*. 2013;52(11):1590-3.
64. Соломчак ДБ. Аналіз ризиків і взаємозв'язків між сечокам'яною хворобою, її рецидивами, супутніми захворюваннями та патологічними станами. *Сучас. Мед. технології*. 2016;(1):13-8.
65. Pratley RE. Type 2 diabetes is one of the leading causes of premature morbidity and mortality. *Introduction. Am J Med*. 2013;126(9):S1.

66. Zhang N, Yang X, Zhu X, Zhao B, Huang T, Ji Q. Type 2 diabetes mellitus unawareness, prevalence, trends and risk factors: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2010. *J Int Med Res.* 2017;45(2):594-609.
67. Шепелев АА, Шепелев АП, Шовкун ЛА. Абдоминальное ожирение и метаболический синдром. Ростов-на-Дону: ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; 2013. 394 с.
68. Medina-Escobedo M, Alcocer-Dzul R, López-López J, Salha-Villanueva J. Obesity as a risk factor for metabolic disorders in adults with urolithiasis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(6):692-7.
69. Filgueiras Pinto Rde S, Almeida JR, Kang HC, Rosa ML, Lugon JR. Metabolic syndrome and associated urolithiasis in adults enrolled in a community-based health program. *Fam Pract.* 2013;30(3):276-81.
70. Davarci M, Helvaci MR, Aydin M. What is the relationship between type 2 diabetes mellitus and urolithiasis? *Bratisl Lek Listy.* 2011;112(12):711-4.
71. Колесник МО. Діабетична нефропатія: up to date (Частина 1). *Therapia. Укр. мед. вісн.* 2015;(12):13-7.
72. Бильченко А. Диабетическая болезнь почек. Современные подходы к классификации, диагностике и лечению. *Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром.* 2016;(2):20-5.
73. Abe H. Pathogenesis and diagnosis of diabetic nephropathy. *Nihon Rinsho.* 2012;70(5):402-6.
74. Cao Z, Cooper ME. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig.* 2011;2(4):243-7.
75. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(6):F1087-F1108.
76. Thomas SS, Zhang L, Mitch WE. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(6):1233-1239.
77. Liu YT, Yang PY, Yang YW, Sun HY, Lin IC. The association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components: a cross-sectional analysis. *Ther Clin Risc Manag.* 2017;17:44-48.

78. Perera GA. Hypertensive vascular disease; description and natural history. *J Chronic Dis.* 1955;1(1):33-42.
79. Мадянов И. В. Особенности мочекишечного обмена при сахарном диабете 2 типа. *Терапевт.* 2014;(1):11-4.
80. Momoki K, Kataoka H, Moriyama T, Mochizuki T, Nitta K. Hyperuricemia as a predictive marker for progression of nephrosclerosis: clinical assessment of prognostic factors in biopsy-proven arterial/arteriolar nephrosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(6):630-642.
81. Bartáková V, Kuricová K, Pácal L, Nová Z, Dvořáková V, Svrckova M, et al. Hyperuricemia contributes to the faster progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2016;30(7):1300-7.
82. Sheikhabaei S, Fotouhi A, Hafezi-Nejad N, Nakhjavani M, Esteghamati A. Serum uric acid, the metabolic syndrome, and the risk of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(2):102-9.
83. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol.* 2014;16:8529-54.
84. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, et al. Serum uric acid and Risk of CKD in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(11):1921-9.
85. Xu Y, Lyu J, Chen X. Metabolic evaluation in stone formation with hyperuricemia. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(8):1582-4.
86. Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol.* 2010;12(4):e157-80.
87. Hammarsten J, Peeker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. *Nat Rev Urol.* 2011;8(9):483-94.
88. Sáenz Medina J, Carballido Rodríguez J. Review of the pathophysiological aspects involved in urological disease associated with metabolic syndrome. *Actas Urol Esp.* 2016;40(5):279-87.
89. Вощула ВИ, Юрага ТМ, Жуковец ТА, Соловей ОМ, Бычкова АН. Влияние массы тела на содержание камнеобразующих веществ и

ингибиторов камнеобразования в моче. Здоровье и образование в XXI веке. 2009;11(2):102-3.

90. Тюзиков ИА, Иванов АП. Оптимизация диагностики заболеваний единственной почки у мужчин на основе междисциплинарного подхода. Клин. нефрология. 2013;(2):25-9.

91. Агаян МА. Патологические сдвиги в оставшейся почке у больных сахарным диабетом в различные сроки после нефрэктомии [Интернет]. [цитировано 2017 Июнь 12]. Доступно: [http://www.medlib.am/articles/Agayan\(VKH08-4\).pdf](http://www.medlib.am/articles/Agayan(VKH08-4).pdf)

92. Гусакова ДА, Калинин СЮ, Камалов АА, Тишова ЮА. Факторы риска развития мочекаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. Эксперим. и клин. урология. 2013;(2):61-4.

93. Тюзиков ИА, Калинин СЮ, Ворслов ЛО, Греков ЕА. Роль инсулинорезистентности в патогенезе заболеваний почек. Эксперим. и клин. урология. 2012;(4):23-8.

94. Rendina D, De Filippo G, D'Elia L, Strazzullo P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. J Nephrol. 2014;27(4):371-6.

95. Berman P, Davies J, Horton R. Diabetes, obesity, and the metabolic syndrome: a call for papers for EASD and the World Diabetes Congress. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(8):591.

96. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. Int J Urol. 2013;20(2):208-13.

97. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric Acid Nephrolithiasis: A Systemic Metabolic Disorder. Clin Rev Bone Miner Metab. 2011;9(3-4):207-217.

98. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. Obes Res. 2004;12(1):106-13.

99. Chi T, Taylor E, Stoller ML. The link between metabolic syndrome and nephrolithiasis: a white whale for understanding urinary stone disease. Transl Androl Urol. 2014;3(3):296.

100. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, Dahm P, Maloney ME, Mathias BJ, et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol*. 2004;172(1):159-63.
101. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(9):519-33.
102. Kaneko K, Yoshida N, Okazaki K, Yamanobe T, Yamaoka N, Yasuda M, et al. Urinary stone analysis in a patient with hyperuricemia to determine the mechanism of stone formation. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30(12):1072-6.
103. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1422-8.
104. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Метаболический синдром и уролитиаз (литературный обзор). *Мед. алфавит*. 2011;3(16):33-40.
105. Yamaguchi S. Relationship between metabolic syndrome and urinary stone disease. *Clin Calcium*. 2011;21(10):1489-95.
106. Kabeya Y, Kato K, Tomita M, Katsuki T, Oikawa Y, Shimada A, et al. Associations of insulin resistance and glycemic control with the risk of kidney stones. *Intern Med*. 2012;51(7):699-705.
107. West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *Am J Kidney Dis*. 2008 May;51(5):741-7.
108. Wong YV, Cook P, Somani BK. The association of metabolic syndrome and urolithiasis. *Int J Endocrinol*. 2015;vol.2015:1-9.
109. Ваизова ОЕ, Столярова ВА, Самойлова ЮГ. Инсулин и инсулинотерапия: учеб. пособ. Томск: Печатная мануфактура; 2009. 102 с.
110. De Cosmo S, Menzaghi C, Prudente S, Trischitta V. Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):29-36.

111. García VM, Monasterolo LA, Elías MM. Renal vascular responsiveness to angiotensin II at an early stage of diabetes: interaction between intrarenal noradrenergic and renin-angiotensin systems. *Acta Diabetol.* 2003;40(3):130-6.
112. Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. *Am J Nephrol.* 2006;26(3):232-44.
113. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(3):304-9.
114. Jha JC, Banal C, Chow BS, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25(12):657-684.
115. Domingos F, Serra A. Metabolic syndrome: a multifaceted risk factor for kidney stones. *Scand J Urol.* 2014;48(5):414-9.
116. Khan SR. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? *Urol Res.* 2012;40(2):95-112.
117. Niemczyk S, Niemczyk L, Romejko-Ciepielewska K. Basic endocrinological disorders in chronic renal failure. *Endokrynol Pol.* 2012;63(3):250-7.
118. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(3):281-7.
119. Krysiak R, Kędzia A, Krupej-Kędzierska J, Kowalska B, Okopień B. Endocrine abnormalities in patients with chronic renal failure - part I. *Pol Merkur Lekarski.* 2015;38(227):288-92.
120. Yanase T, Nomiya T, Tanabe M. The Update of obesity syndrome: molecular mechanism, pathophysiology and therapies. *Topics: I. Recent topics on diagnosis and pPathophysiology of the obesity syndrome: 1. Obesity secondary to endocrinological disorders. Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2015;104(4):690-6.
121. Brenner ZZ, Winchester JF, Salman H, Bergman M. Nephrolithiasis: evaluation and management. *South Med J.* 2011;104(2):133-9.

122. Bobulescu IA, Lotan Y, Zhang J, Rosenthal TR, Rogers JT, Adams-Huet B, Sakhaee K, Moe OW. Triglycerides in the human kidney cortex: relationship with body size. *PLoS One*. 2014;9(8):e101285.
123. Sarafidis PA. Obesity, insulin resistance and kidney disease risk: insights into the relationship. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(5):450-6.
124. Shavit L, Ferraro PM, Johri N, Robertson W, Walsh SB, Moochhala S, et al. Effect of being overweight on urinary metabolic risk factors for kidney stone formation. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(4):607-13.
125. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62(1):160-5.
126. Mosli HA, Mosli HH, Kamal WK. Kidney stone composition in overweight and obese patients: a preliminary report. *Res Rep Urol*. 2013;5:11-5.
127. Zimmerer T, Weiss C, Hammes HP, Braun C, Hesse A, Alken P, Knoll T. Evaluation of urolithiasis: a link between stone formation and diabetes mellitus? *Urol Int*. 2009;82(3):350-5.
128. Strohmaier WL, Wrobel BM, Schubert G. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res*. 2012;40(2):171-5.
129. Hari Kumar KV, Modi KD. Analysis of risk factors for uric acid nephrolithiasis in type 2 diabetes. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(3):482-7.
130. Losito A, Nunzi EG, Covarelli C, Nunzi E, Ferrara G. Increased acid excretion in kidney stone formers with essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(1):137-41.
131. Cupisti A, D'Alessandro C, Samoni S, Meola M, Egidi MF. Nephrolithiasis and hypertension: possible links and clinical implications. *J Nephrol*. 2014;27(5):477-82.
132. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1847-60.

133. Li WM, Chou YH, Li CC, Liu CC, Huang SP, Wu WJ, et al. Association of body mass index and urine pH in patients with urolithiasis. *Urol Res.* 2009;37(4):193-6.
134. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(5):883-8.
135. Maalouf NM. Metabolic syndrome and the genesis of uric acid stones. *J Ren Nutr.* 2011;21(1):128-31.
136. Шилова ЕМ, Смирнова А.В, Козловской НЛ, редакторы. Нефрология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 808 с.
137. Klisic J, Nief V, Reyes L, Ambuhl PM. Acute and chronic regulation of the renal Na/H⁺ exchanger NHE3 in rats with STZ-induced diabetes mellitus. *Nephron Physiol.* 2006;102(2):p27-35.
138. Bobulescu IA, Dubree M, Zhang J, McLeroy P, Moe OW. Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na⁺/H⁺ exchange and ammonium secretion. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294(6):1315-22.
139. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2002;62(3):971-9.
140. Eisner BH, Thavaseelan S, Sheth S, Haleblian G, Pareek G. Relationship between serum vitamin D and 24-hour urine calcium in patients with nephrolithiasis. *Urology.* 2012;80:1007–10.
141. Taylor EN, Mount DB, Forman JP, Curhan GC. Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5):780-9.
142. Okamoto M, Kohjimoto Y, Iba A, Saji F, Hara I, Shigematsu T. Calcium oxalate crystal deposition in metabolic syndrome model rat kidneys. *Int J Urol.* 2010;17(12):996-1003.
143. Polat EC, Ozcan L, Cakir SS, Dursun M, Temur AO, Ozbek E. Relationship between calcium stone disease and metabolic syndrome. *Urol J.* 2015;12(6):2391-5.

144. Шестаев АЮ, Паронников МВ, Протощак ВВ, Кормаков ВА, Бабкин ПА, Кукушкин АВ, и др. Метафилактика оксалатного уролитиаза у больных с метаболическим синдромом. Эксперим. и клин. урология. 2014;(3):53-6.
145. Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C, Bernabini G, Pasquali E, Carpi A, Barsotti G. Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. Biomed Pharmacother. 2007;61(1):86-90.
146. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. Diabetes. 2008;57(6):1446-54.
147. Del Valle EE, Negri AL, Spivacow FR, Rosende G, Forrester M, Pinduli I. Metabolic diagnosis in stone formers in relation to body mass index. Urol Res. 2012;40(1):47-52.
148. Stoller ML, Chi T, Eisner BH, Shami G, Gentle DL. Changes in urinary stone risk factors in hypocitraturic calcium oxalate stone formers treated with dietary sodium supplementation. J Urol. 2009;181(3):1140-4.
149. Sakhaee K, Capolongo G, Maalouf NM, Pasch A, Moe OW, Poindexter J, et al. Metabolic syndrome and the risk of calcium stones. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(8):3201-9.
150. Strobe SA, Wolf JS Jr, Hollenbeck BK. Changes in gender distribution of urinary stone disease. Urology. 2010;75(3):543-6.
151. Аполихин ОИ, Калинин СЮ, Камалов АА, Гусакова ДА, Ефремов ЕА. Мочекаменная болезнь как новый компонент метаболического синдрома. Саратов. науч.-мед. журнал. 2011;7(2):117.
152. Голованов СА, Сивков АВ, Анохин НВ, Дрожжева ВВ. Индекс массы тела и химический состав мочевых камней. Эксперим. и клин. урология. 2015;(4):94-9.
153. Константинова ОВ, Катибов МИ, Яненко ЭК, Калиниченко ДН, Гецаев ТК. Ожирение и мочекаменная болезнь. Эксперим. и клин. урология. 2013;(2):65-7.
154. Issa CM. Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus. Adv Exp Med Biol. 2017;996:193-205.

155. Peng Y, Li L. Serum 25-hydroxyvitamin D level and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol*. 2015;47:983-989
156. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
157. Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку. *Репродуктивна ендокринологія*. 2013;5(13): 7-13.
158. Tang J, Chonchol MB. Vitamin D and kidney stone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:383-9.
159. Eisner BH, Eisenberg ML, Stoller ML. Relationship between body mass index and quantitative 24-hour urine chemistries in patients with nephrolithiasis. *Urology*. 2010;75(6):1289-93.
160. Комісаренко ЮІ, Великий ММ, Апуховська ЛІ. Дефіцит вітаміну D3 та його роль у розвитку метаболічних порушень. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2017;7(3):102-108.
161. Elkoushy MA, Sabbagh R, Unikowsky B, Andonian S. Prevalence and metabolic abnormalities of vitamin D-inadequate patients presenting with urolithiasis to a tertiary stone clinic. *Urology*. 2012;79(4):781–5.
162. Penniston KL, Jones AN, Nakada SY, Hansen KE. Vitamin D repletion does not alter urinary calcium excretion in healthy postmenopausal women. *BJU Int* 2009;104(10):1512–6.
163. Pipili C, Sekecioglu N, Oreopoulos DG. Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with recurrent kidney stones: a disease entity or vitamin D deficiency? *Clin Nephrol*. 2012;77:352–7.
164. Ticinesi A. Idiopathic calcium nephrolithiasis and hypovitaminosis D: a case-control study. *Urology*. 2016;87: 40-5.
165. Khashayar Sakhaee, Naim M, Maalouf et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int*. 2011;79 (4): 393–403.

166. Friedman A, Strother M, Quinney SK, Hall S, Perkins SM, Brizendine EJ, et al. Measuring the glomerular filtration rate in obese individuals without overt kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2010;116(3):224-34.
167. Купрін Д.І., Бойко А.І., Сайдакова Н.О., Губарь А.О. Особливості перебігу сечокам'яної хвороби у хворих з єдиною ниркою та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. *Клінічна хірургія.* 2019;86(5): 68-71.
168. Yarovoi SK, Kareva EN, Dzhililov OV. Effects of oral hypoglycemic drugs on lithogenic properties of urine in nephrolithiasis patients with concurrent type 2 diabetes. *Urologiia.* 2018;(3):63-69.
169. Low S, Zhang X, Wang J, Yeoh LY, Liu YL, Ang KKL, Tang WE, Kwan PY, Tavintharan S, Sum CF, Lim SC. Long-term prospective observation suggests that glomerular hyperfiltration is associated with rapid decline in renal filtration function: A multiethnic study. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(5):417-23.
170. Купрін Д.І., Бобрик М.І., Комісаренко Ю.І. Оцінка фільтраційно-екскреторної функції єдиної нирки у пацієнтів із сечокам'яною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018;14(4): 47-51.
171. Возіанов С.О., Бойко А.І., Купрін Д.І. Зміна вмісту вітаміну D у осіб з кальцій-оксалатним нефролітіазом єдиної нирки. *Фізіологічний журнал.* 2018;64(6):85-90.
172. Возианов СА, Бойко АИ, Куприн ДИ. Анализ дефицита витамина D у пациентов с мочекаменной болезнью единственной почки. *Вестн. Кыргыз.-Рос. славян. ун-та.* 2018;18(9):27-32.
173. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem. Sci.* 2004; 29(12):664-73.
174. Zhang Y, Leung D, Richers BN, Liu Y, Remidgio LK, Riches DW, Goleva E. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol* 2012;188(5): 2127–2135.

175. Возіанов СО, Бойко АІ, Губарь АО, Купрін ДІ, Мороз ОЛ, Леоненко АМ, Чумак НМ. Результати нефропротекції в осіб з уретеролітіазом єдиної нирки після контактної літотрипсії. Здоров'є людини. 2014;51(4):108-112.
176. Бойко АІ, Купрін ДІ. Профілактика ускладнень у пацієнтів із сечокам'яною хворобою на тлі цукрового діабету 2 типу після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії та контактної уретеролітотрипсії. Здоров'є людини. 2019;68(1):35-38.
177. Возіанов СО, Бойко АІ, Спиридоненко ВВ, Мороз ОЛ, Гурженко АЮ, Купрін ДІ, Шматюк ТІ, Чумак НМ. Оптимізація зменшення рецидивів пієлонефриту у осіб з уретеролітіазом єдиної нирки після контактної літотрипсії. Урологія. 2015;73(2):30-39.
178. Kohjimoto Y, Sasaki Y, Iguchi M, Matsumura N, Inagaki T, Hara I. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan. Am J Kidney Dis. 2013;61(6):923–9.
179. Alexander RT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Bello A, Morgan C, Samuel S, et al. Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. 2012;345:e5287
180. Возіанов СО, Бойко АІ., Гурженко АЮ, Когут ВВ, Джуран БВ. Загальна характеристика обстежених хворих з єдиною ниркою. Урологія. 2012;16(3):5-11.
181. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. Physiol Rev. 2005;85:373–422.
182. Wang RC. Managing urolithiasis. Ann Emerg Med. 2016;67(4):449-54.
183. Спиридоненко ВВ. Порушення гомеостазу і функціональний стан єдиної нирки, ураженою сечокам'яною хворобою. Урологія. 2004;(2):12-15.
184. Пилотович ВС, Громыко ВН, Самсон АА, Торопилов ДМ. Жизнь с единственной почкой. Лечеб. дело. 2015;(5):62-8.

185. Калинченко Ю, Пигарова ЕА, Гусакова ДА, Плещева АВ. Витамин D и мочекаменная болезнь. *Consilium Medicum*. 2012;12: 97-102.

ДОДАТКИ

СПИСОК ПРАЦЬ ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Возіанов СО, Бойко АІ, Губарь АО, **Купрін ДІ**, Мороз ОЛ, Леоненко АМ, Чумак НМ. Результати нефропротекції в осіб з уретеролітіазом єдиної нирки після контактної літотрипсії. Здоров'є людини. 2014;51(4):108-112. *(Здобувачем прийнято участь в обстеженні та відборі тематичних хворих, брав участь в узагальненні результатів).*
2. Возіанов СО, Бойко АІ, Спиридоненко ВВ, Мороз ОЛ, Гурженко АЮ, **Купрін ДІ**, Шматюк ТІ, Чумак НМ. Оптимізація зменшення рецидивів пієлонефриту у осіб з уретеролітіазом єдиної нирки після контактної літотрипсії. Урологія. 2015;73(2):30-39. *(Здобувачем прийнято участь у відборі, обстеженні та лікуванні тематичних хворих, проаналізовано результати).*
3. **Купрін ДІ**, Бобрик МІ, Комісаренко ЮІ. Оцінка фільтраційно-екскреторної функції єдиної нирки у пацієнтів із сечокам'яною хворобою на тлі цукрового діабету 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018; 14(4): 47-51. *(Здобувачем прийнято участь у відборі та обстеженні тематичних хворих, брав участь в узагальненні результатів, сформульовано висновки, написано статтю та подано до друку).*
4. Возіанов СА, Бойко АІ, **Купрін ДІ**. Аналіз дефіциту вітаміна D у пацієнтів с мочекаменной болезнью единственной почки. Вест. Кыргыз.-Рос. Славян. Ун-та. 2018;18(9): 27-32. *(Здобувачем прийнято участь у відборі та обстеженні тематичних хворих, проаналізовано результати, проведена статистична обробка даних, написано статтю та подано до друку).*
5. Возіанов СО, Бойко АІ, **Купрін ДІ**. Зміна вмісту вітаміну D у осіб з кальцій-оксалатним нефролітіазом єдиної нирки. Фізіологічний

журнал. 2018;64(6): 85-90. *(Здобувачем прийнято участь у обстеженні тематичних хворих, проаналізовано результати, написано статтю та подано до друку).*

6. Бойко АІ, **Купрін ДІ**. Профілактика ускладнень у пацієнтів із сечокам'яною хворобою на тлі цукрового діабету 2 типу після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії та контактної уретеролітотрипсії. Здоров'є мужчини. 2019; 68(1):35-38. *(Здобувачем прийнято участь у відборі та лікуванні тематичних хворих, проаналізовано результати, їх статистична обробка, сформульовано висновки, підготував статтю до друку.)*
7. **Купрін ДІ**, Бойко АІ, Сайдакова НО, Губарь АО. Особливості перебігу сечокам'яної хвороби у хворих з єдиною ниркою та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Клінічна хірургія. 2019;86(5): 68-71. *(Здобувачем прийнято участь у відборі тематичних хворих, аналіз отриманих даних, написано статтю та подано до друку).*

Відомості про апробації результатів дисертації:

1. Возіанов СО, Бойко АІ, Губарь АО, Мороз ОЛ, **Купрін ДІ**, Гурженко АЮ, Соколенко СТ. Стан метаболічного гомеостазу в осіб із мікролітами єдиної нирки. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м. Дніпро, 8-9 жовтня 2015 р. *(Очна участь, усна доповідь, доповідач – Купрін Д.І.)*
2. Возіанов СО, Бойко АІ, **Купрін ДІ**. Тактика лікування пацієнтів із сечокам'яною єдиною ниркою на тлі цукрового діабету 2-го типу. Конгрес асоціації урологів України, м. Київ, 21-23 квітня 2016р. *(очна участь, усна доповідь, доповідач – Купрін Д.І.).*
3. Возіанов СО, Бойко АІ, Федорук ОС, Ладнюк РЄ, Купрін ДІ. Оцінка функцій єдиної нирки у пацієнтів із сечокам'яною хворобою на тлі

- цукрового діабету 2-го типу. Конгрес асоціації урологів України, м. Київ, 14-16 червня 2018р. *(очна участь, усна доповідь, доповідач – Купрін Д.І.)*.
4. Возіанов СО, Бойко АІ, **Купрін ДІ**. Визначення вітаміну D у осіб з кальцій-оксалатним уролітіазом єдиної нирки. Матеріали наук.-практ. конф. «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», 4-5 жовтня 2018, м. Дніпро. Урологія. 2018;86(3):119-120. *(Очна участь, усна доповідь, доповідач – Купрін Д.І.)*.
 5. **Купрін ДІ**, Возіанов СО, Сайдакова НО, Бойко АІ. Особливості загального стану хворих з поєднаною патологією – сечокам'яною хворобою єдиної нирки та цукровим діабетом 2-го типу. Конгрес асоціації урологів України: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – м. Київ, 13-15 червня 2019 р. Здоров'є мужчини. 2019;68(1):100. *(Очна участь, усна доповідь, доповідач – Купрін Д.І.)*.
 6. **Купрін ДІ**, Бойко АІ. Дефіцит вітаміну Д3 та його роль в метафілактиці СКХ у хворих з ЦД 2-го типу. Наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м. Дніпро, 3-4 жовтня 2019р. *(очна участь, усна доповідь, доповідач – Купрін Д.І.)*.