

Урологія. – Том 24, № 1, 2020. – С. 11-19.

УДК: 547.857:[616.61-003.7-06:616-008.9]

Білай С. І., Довбиш М. А., Міщенко О. М., Довбиш І. М.

СТАН ПУРИНОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА УРАТНИЙ НЕФРОЛІТІАЗ КОМОРБІДНИЙ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Ключові слова: уратний нефролітаз, метаболічний синдром, пуриновий обмін.

Вступ. Сечокам'яна хвороба (СКХ) є поширеним захворюванням в урології [1, 2]. По даним багатьох вчених [1,2] кількість хворих на СКХ сягає 3,5-9,6% населення планети, а частота рецидивів утворення каменів сягає до 60% [3]. Серед пацієнтів урологічних стаціонарів до 40% осіб страждають СКХ [1]. В Україні розповсюдженість уролітазу у 2017 році складала 566,4 хворих на 100000 населення, а серед осіб старшого віку 1111,7 на 100000 населення [1]. У 17-25% випадків по хімічному складу камені сечових шляхів складаються [2] із сечової кислоти (СК), що пояснюється порушенням пуринового обміну у вигляді гіперурикемії та гіперурикурії [2].

Існує думка, що СК є одним з основних ендогенних розчинних антиоксидантів людського організму і її обмін може бути однією з патогенетичних ланок розвитку цукрового діабету (ЦД) з одного боку [4], а з іншого, вона є головним субстратом каменеутворення при УН. У хворих на ЦД 2-го типу у 78,3% випадків виявляється порушення обміну СК [5]. У 34,3% знайдено взаємозв'язок УН [6] з одним із компонентів МС - артеріальною гіпертензією (АГ). У хворих з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) ризик розвитку УН збільшується у 2,2 рази.

В останні роки гіперурикемія частіш за все асоційована [7] з метаболічним синдромом (МС) та серцево-судинними захворюваннями (68,8%). Встановлено [7] прямий кореляційний зв'язок між рівнем СК та компонентами МС (індексом маси тіла, об'ємом талії, рівнем артеріального тиску, глікемією). При МС ризик розви-

тку уратних конкрементів удвічі більший, ніж без нього і при наявності всіх компонентів МС частота виявлення каменів із СК сягає 50 % [7].

Одночасно зі зростанням УН зростає поширеність МС і в сучасному суспільстві на нього страждають до 39 % дорослого населення планети, а у осіб старше 60 років частота його виявляється у 42-43,5 % [8, 9]. Ці результати дослідження вказують на те, що УН слід розглядати як системне порушення пов'язане з МС.

Проблемою впливу коморбідності на клінічний перебіг основного соматичного захворювання займалися багато клініцистів [10,11,12]. Принципову інтерпретацію терміну коморбідність дали ще в 90-і роки минулого століття [13, 14], визначивши коморбідність, як наявність у одного пацієнта двох і більше супутніх хронічних захворювань, патогенетично взаємозв'язаних між собою.

В зв'язку з цим діагностика та лікування УН коморбідного з МС є актуальним розділом в лікуванні СКХ, та потребує нових підходів до розробки алгоритму лікування та метафілактики УН на тлі метаболічних порушень, що підвищить ефективність лікування СКХ і знизити частоту рецидивів каменеутворення.

Мета дослідження: вивчити особливості змін показників пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз та уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом протягом комплексної терапії.

Об'єкт та методи дослідження. Під спостереженням знаходилось 117 пацієнтів, у яких діагностовано СКХ, з них чоловіків було 55, а жінок 62 віком від 22 до 80 років. Всі хворі в залежності від наявності у пацієнта захворювань, патогенетично взаємозв'язаних між собою, поділені на дві групи: основну групу, у яких виявлено УН коморбідний з МС (79 осіб) та контрольну (38 осіб) групу, у яких діагностовано УН без метаболічних порушень. В основній групі було 39 чоловіків та 40 жінок віком від 22 до 80 років, середній вік склав $51 \pm 2,9$ роки. Дистанційна літотрипсія (ДЛТ) проведена 31 хворому основної групи, 33 – контактна літотрипсія, а у 15 випадках конкременти відійшли самостійно.

Хворі основної групи на УН коморбідний з МС, в залежності від характеру терапії, були поділені на 1-у основну підгрупу (42 пацієнта) та 2-у основну підг-

рупу (37 осіб). Хворим 1-ї основної підгрупи поряд із застосуванням традиційної терапії призначали лікувальні засоби, які корегують метаболічні порушення в залежності від наявності та виразності синдрому, що превалює: гіполіпідемічний препарат аторвастатин по 20мг на добу ввечері, протидіабетичний засіб метформін 1000мг на добу по 1 таблетці 1-2 рази на добу, інгібітор ксантинооксидази з уростатичною дією аллопуринол 100мг по 1 таблетці 3 рази на добу, ліпразид 20мг по ½ – 1 таблетці на добу вранці.

У 2-й основній підгрупі на УНкоморбідний з МС хворим призначали традиційну терапію: антихолінергічний засіб ріабал 30мг по 1 таблетці 3 рази на добу, нестероїдний протизапальний засіб дексалгін 50мг 2мл при болях внутрішньом'язово, уроліт У в гранулах по 1 чайній ложці (2,5 г) 2-3 рази на добу в залежності від рН сечі (6,2-6,8), аллопуринол 100мг по 1 таблетці 3 рази на добу.

У контрольній групі було 38 пацієнтів на УН (19 чоловіків та 19 жінок віком від 22 до 79 років, середній вік склав $50,5 \pm 2,8$ роки). ДЛТ проведена 12 хворим, 18 – контактна літотрипсія, а у 8 випадках конкременти відійшли самостійно. В контрольній групі хворі отримували: спазмолітини, аналгетики, уроантисептики, уроліт У, аллопуринол.

Всім хворим виконували загальноклінічні дослідження крові та сечі, бактеріологічне дослідження сечі, біохімічні методи: сечова кислота крові (ммоль/л) та добової сечі (ммоль/ 24 години), креатинін (ммоль/л) та сечовина крові (ммоль/л), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) по формулі Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault) в мл/хв/1,73м², оглядова та внутрішньовенна урографія, УЗД сечових шляхів, доплерографія нирок, радіоізотопна ренографія, ЕКГ, контроль рівня артеріального тиску. Дослідження показників проводилося до лікування, через 7 та 14 діб, через 1,5-2 місяці та через 3-6 місяців. Статистична обробка результатів проводилася за допомогою програми Statistica 13.0. Діагностика МС проводилася згідно рекомендаціям міжнародної федерації діабету від 2005 року та базувалася на виявленні у хворих УН центрального типу ожиріння (об'єм талії у чоловіків більше 94см та більше 80см у жінок, ІМТ>25) та додаткових критеріїв, що свідчать про

наявність МС (гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія). За нормальні показники були прийняті результати дослідження 30 здорових осіб (донорів).

Критерії включення у дослідження: УН, МС, вік 18-80 років, згода хворих на проведення дослідження та фармакотерапію. Критерії виключення хворих: онкологічні та психоневрологічні захворювання, легеневі (туберкульоз) та інші захворювання (подагра), відмова від запропонованого лікування та обстеження, вагітність та лактація у жінок, алкоголізм та наркоманія.

Результати дослідження та їх обговорення. Ріст хворих контрольної групи сягав 174 ± 10 см при вазі $75,8 \pm 1,3$ кг, ІМТ рівнявся $25,0 \pm 0,2$ кг/м², загальна окружність живота до лікування рівнялась $85,9 \pm 1,2$ см. У осіб чоловічої статі вона була в межах $91,5 \pm 1,0$ см, а у жінок – $80,3 \pm 1,3$ см. Протягом лікування через 3-6 місяців вага пацієнтів не вірогідно підвищилася і рівнялася $76,0 \pm 1,2$ кг, ІМТ не змінився ($25,1 \pm 0,2$), а окружність живота у хворих залишалася без суттєвих змін (загальна – $85,5 \pm 1,2$ см, у чоловіків – $90,6 \pm 1,1$ см, у жінок $79,5 \pm 1,2$ см).

У основній групі хворих загальна окружність живота до лікування була у чоловіків – $112,8 \pm 2,2$ см та у жінок $112,0 \pm 1,3$ см. Через 3-6 місяців лікування окружність живота у хворих основної групи не вірогідно зменшилася і у чоловіків та жінок вона становила, відповідно $109,1 \pm 1,1$ см і $109,1 \pm 1,1$ см. Вага хворих на початку лікування складала $98,5 \pm 1,3$ кг, через 3-6 місяців лікування – $95,5 \pm 1,2$ кг. Ріст – 170 ± 10 см. ІМТ до лікування рівнявся $34,4 \pm 0,5$ кг/м² та $33,3 \pm 0,5$ кг/м² через 3-6 місяців.

Результати дослідження (табл.1) показали, що у хворих на УН контрольної групи до лікування вірогідно підвищувався рівень СК як у крові ($368,0 \pm 15,6$ ммоль/л; $p < 0,05$), порівняно з групою здорових осіб ($202,6 \pm 5,2$ ммоль/л) так і у сечі ($6,5 \pm 0,22$ ммоль/24 години; $p < 0,05$) відносно норми ($1,9 \pm 0,05$ ммоль/24 години). Рівень СК в крові пацієнтів основної групи ($512,8 \pm 18,5$ ммоль/л; $p < 0,001$) був вірогідно вищим, ніж у хворих контрольної групи на УН. Азотовидільна функція нирок у хворих контрольної групи на початку лікування була вірогідно знижена, про що свідчить зростання рівня сечовини ($9,5 \pm 0,22$

ммоль/л; $p < 0,05$), креатиніну крові ($131,1 \pm 2,7$ ммоль/л; $p < 0,05$) і зменшення ШКФ ($52,4 \pm 1,8$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$; $p < 0,001$) відносно норми та були вірогідно більші, ніж у хворих на УН коморбідний з МС, які відповідно сягали $10,3 \pm 0,19$ ($p < 0,01$),

Таблиця 1

Динаміка змін показників пуринового обміну і функціонального стану нирок у хворих на уратний нефролітіаз та уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом до лікування.

Групи хворих	СК у крові, ммоль/л (M±m)	СК у сечі, ммоль/24 години (M±m)	Сечовина в крові, ммоль/л (M±m)	Креатинін у крові, ммоль/л (M±m)	ШКФ, мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ (M±m)
Донори (n=30)	$202,6 \pm 5,2$	$1,9 \pm 0,05$	$5,3 \pm 0,27$	$65,1 \pm 2,9$	$112,2 \pm 7,9$
Уратний нефролітіаз (n=38)	$368,0 \pm 15,6^*$	$6,5 \pm 0,22^*$	$9,5 \pm 0,22^*$	$131,1 \pm 2,7^*$	$52,4 \pm 1,8^*$
Уратний нефролітіаз + метаболічний синдром (n=79)	$512,8 \pm 18,5^*$ $p < 0,001$	$7,9 \pm 0,17^*$ $p > 0,05$	$10,3 \pm 0,19^*$ $p < 0,01$	$146,7 \pm 2,3^*$ $p < 0,001$	$49,7 \pm 0,9^*$ $p > 0,05$

* - вірогідно відносно донорів (норми); p – вірогідно між групами.

$146,7 \pm 2,3$ ($p < 0,001$), а ШКФ не мала суттєвих відмінностей ($49,7 \pm 0,9$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$; $p > 0,05$).

Отже, у пацієнтів на УН стан обміну СК, як каменеутворюючої речовини в крові та сечі, функціональна здатність нирок вірогідно погіршується порівняно з нормою. При наявності ознак МС у хворих на УН показники стану обміну СК та функціональної здатності нирок вірогідно гірші порівняно як з нормою, так і порівняно з хворими на УН, що свідчить про патогенетичний взаємозв'язок порушень пуринового обміну з проявами МС.

У хворих 1-ї основної підгрупи на 7-у добу спостерігалось (табл.2) не вірогідне зменшення рівня СК у крові, порівняно з попереднім терміном, та вірогідне

зменшенням СК в сечі ($7,5 \pm 0,15$ ммоль/24години; $p < 0,05$). На 14-у добу рівень СК крові вірогідно зменшувався і через 1,5-2 місяці в крові та в сечі він сягав,

Таблиця 2

Показники пуринового обміну і функціонального стану нирок у хворих на УНко-морбідний з МС в залежності від характеру терапії.

Показник	Групи хворих	До лікування ($M \pm m$)	Через 7 діб ($M \pm m$)	Через 14 діб ($M \pm m$)	Через 1,5-2 місяці ($M \pm m$)	Через 3-6 місяці ($M \pm m$)
СК крові, ммоль/ л	Донори (n=30)	202,6±5,2	-	-	-	-
	1-а основна підгрупа (n=42)	516,8±18,5* $p_1 < 0,5$	485,4±18,2* $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	437,3±11,5* $p < 0,05$ $p_1 < 0,1$	412,7±17,2* $p < 0,05$ $p_1 < 0,2$	385,0±22,4* $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$
	2-а основна підгрупа (n=37)	508,0±15,6*	383,2±18,1* $p < 0,05$	409,3±13,9* $p > 0,05$	424,6±18,6* $p < 0,05$	463,8±18,1* $p < 0,05$
СК сечі, ммоль/ 24год- ини	Донори (n=30)	1,9±0,05	-	-	-	-
	1-а основна підгрупа (n=42)	8,0±0,17* $p_1 < 0,5$	7,5±0,15* $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	7,6±0,14* $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	6,4±0,18* $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	5,7±0,11* $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
	2-а основна підгрупа (n=37)	7,8±0,22*	5,9±0,29* $p < 0,05$	6,8±0,18* $p < 0,05$	7,9±0,18* $p < 0,05$	8,4±0,17* $p < 0,05$
Сечо- вина крові, ммоль/ л	Донори (n=30)	5,3±0,27	-	-	-	-
	1-а основна підгрупа (n=42)	10,1±0,19* $p_1 < 0,1$	9,1±0,29* $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	8,9±0,28* $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	8,4±0,25* $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	7,3±0,23* $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
	2-а основна підгрупа (n=37)	10,5±0,22*	10,1±0,29* $p < 0,05$	10,4±0,27* $p < 0,05$	11,0±0,33* $p < 0,05$	11,3±0,32* $p < 0,05$
Креа- тинін крові, ммоль/ л	Донори (n=30)	65,1±2,92	-	-	-	-
	1-а основна підгрупа (n=42)	149,3±2,3* $p_1 < 0,5$	155,8±2,9* $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$	133,2±2,8* $p < 0,05$ $p_1 < 0,2$	121,5±3,4* $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	118,9±2,6* $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
	2-а основна підгрупа (n=37)	144,1±2,7*	125,7±3,5* $p > 0,05$	139,1±2,7* $p < 0,05$	152,5±3,1* $p < 0,05$	161,1±3,4* $p < 0,05$
ШКФ мл/хв /1,73 м ²	Донори (n=30)	112,2±7,9	-	-	-	-
	1-а основна підгрупа (n=42)	47,3±1,9* $p_1 < 0,05$	40,6±2,1* $p > 0,5$ $p_1 < 0,001$	41,5±1,8* $p < 0,5$ $p_1 < 0,1$	46,0±2,0* $p < 0,05$ $p_1 < 0,1$	47,6±1,8* $p < 0,05$ $p_1 < 0,02$
	2-а основна підгрупа (n=37)	52,1±1,8*	54,5±2,3* $p > 0,05$	46,6±1,8* $p < 0,05$	41,6±1,6* $p < 0,05$	41,7±1,6* $p < 0,05$

* - вірогідно відносно норми; p – вірогідно по відношенню до попередніх термінів; p_1 – вірогідно між підгрупами.

відповідно $412,7 \pm 17,2$ ммоль/л ($p < 0,05$) і $6,4 \pm 0,18$ ммоль/24 ($p < 0,05$) і був вірогідно менше, ніж при традиційному лікуванні хворих 2-ї підгрупи. В кінці спостереження через 3-6 місяців зберігалось вірогідне зниження рівня СК в крові ($385,0 \pm 22,4$ ммоль/л; $p < 0,05$) відносно величин попередніх термінів так і відносно показника 2-ї підгрупи. У сечі показник був менше ($5,7 \pm 0,11$ ммоль/24 години; $p < 0,05$), ніж в 2-й підгрупі з традиційною терапією та відносно норми.

Отже, порушення обміну СК в крові та сечі у хворих на УН коморбідний з МС 1-ї основної підгрупи вірогідно покращувались раніше завдяки застосування лікарських препаратів, що корегують прояви компонентів МС, на відміну від лікування тільки традиційними засобами.

Рівень сечовини крові у хворих 1-ї основної підгрупи на початку лікування ($10,1 \pm 0,19$ ммоль/л; $p_1 < 0,001$) вірогідно перевищував нормальні величини і не відрізнявся від показника хворих 2-ї основної підгрупи. Починаючи з 7-ї доби рівень сечовини ($9,1 \pm 0,29$ ммоль/л; $p < 0,05$) вірогідно зменшувався і через 14 діб та до кінця спостереження він сягав $7,3 \pm 0,23$ ммоль/л ($p < 0,05$), не відрізняючись від норми та був вірогідно менше показника хворих 2-ї основної підгрупи з традиційною терапією.

Креатинін крові на 7-у добу спостереження у хворих на УН коморбідний з МС 1-ї основної підгрупи вірогідно перевищував ($155,8 \pm 2,9$ ммоль/л; $p_1 < 0,001$) показник 2-ї підгрупи з традиційною терапією. На 14-у добу показник між підгрупами на мав суттєвих відмінностей. Через 1,5-2 місяці і до кінця спостереження рівень креатиніну в 1-й основній підгрупі зменшився і ($118,9 \pm 2,6$ ммоль/л; $p_1 < 0,001$) став вірогідно менше, ніж у пацієнтів 2-ї підгрупи ($161,1 \pm 3,4$ ммоль/л; $p_1 < 0,001$).

Зворотньо пропорційно змінювалась ШКФ. Так, у пацієнтів 1-ї основної підгрупи на початку лікування ШКФ ($47,3 \pm 1,9$ мл/хв/1,73 м²; $p > 0,05$) не відрізнялася від показника групи співставлення ($52,1 \pm 1,8$ мл/хв/1,73 м²). На 7-у і 14-у добу показник майже не змінювався у пацієнтів обох підгруп. Але через 1,5-2 місяці ШКФ у пацієнтів 1-ї підгрупи вірогідно зростала відносно попередніх термінів і на 3-6 мі-

сяць вона рівнялась $47,6 \pm 1,8$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ($p_1 < 0,02$), вірогідно перевищуючи показник 2-ї основної підгрупи ($41,7 \pm 1,6$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$) не досягаючи нормальних величин.

Отже, у пацієнтів 1-ї основної підгрупи на тлі призначення лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення, рівень показників (креатинін, сечовина крові, ШКФ), що свідчать про функціональний стан нирок, вірогідно покращувався значно раніше, порівняно з пацієнтами 2-ї підгрупи, яким призначалася загальноприйнята терапія.

Покращення функціональних показників нирок та стану СК крові і сечі позитивно відобразилася на клінічному перебігу нефролітіазу. Так, на протязі спостереження частота рецидивів каменеутворення у хворих 1-ї основної підгрупи виникла лише у 5 осіб із 42-х (11,9%), а в 2-й основній підгрупі рецидиви спостерігалися у 9 випадках із 38-и (23,7%), що в 1,9 рази більше, ніж в основній групі. Відповідно до цього зменшилась частота ниркової кольки та атак пієлонефриту.

Обговорення. Оцінюючи результати дослідження показників пуринового обміну на початку лікування видно, що у всіх хворих на УН вірогідно підвищувався рівень СК як у сироватці крові так і в сечі, порівняно з нормою. Але, у пацієнтів з проявами МС показники були вірогідно гірші, ніж без них, що можливо пояснити патогенетичним зв'язком негативного впливу метаболічних порушень (вуглеводного, ліпідного та ін.) на стан пуринового обміну у пацієнтів на УН про що свідчать результати проведені раніше іншими авторами [10, 11, 12].

Згідно даним багатьох авторів [1, 2, 7], що підтверджується і нашими результатами, гіперурикемія часто асоціюється з дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, абдомінальним ожирінням і в останні роки розглядається у якості складової синдрому інсулінорезистентності, що обумовлено здатністю інсуліну сповільнювати кліренс СК у проксимальних каналцях нирок. Дослідження [15, 16] показали, що у хворих на УН гіперурикемія спостерігається у 71% хворих даної патології, достовірно порушується функціональний стан нирок та зростає ризик розвитку артеріальної гіпертензії, які виявлені і в наших дослідженнях. Наші спосте-

реження показали, що призначення лікувальних засобів, які корегують метаболічні порушення при УН в залежності від їх наявності та ступеня виразності дає змогу вірогідно покращити як показники пуринового обміну так і функціональний стан нирок.

Висновки

1. У хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом до лікування рівень сечової кислоти в крові та сечі вірогідно більші, ніж у хворих на уратний нефролітіаз і в нормі та патогенетично взаємозв'язаний з компонентами метаболічного синдрому.

2. При уратному нефролітіазі коморбідному з метаболічним синдромом функціональний стан нирок за даними рівня креатиніну та сечовини крові і швидкості клубочкової фільтрації вірогідно гірший, ніж у хворих на уратний нефролітіаз.

3. У хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом, завдяки засобам, які корегують метаболічні порушення, через 3-6 місяців спостерігалось покращення стану пуринового обміну і функції нирок, що відображалось вірогідним зменшенням рівня сечової кислоти у крові та сечі, а також рівня сечовини і креатиніну у крові та зростанням швидкості клубочкової фільтрації порівняно з традиційною терапією.