

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКІЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКІЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

КОЛУПАЄВ СЕРГІЙ МИХАЙЛОВИЧ

УДК: 616.62–003.7–07–08–035(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ОБГРУНТУВАННЯ ПРИНЦИПІВ ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ ЛІКУВАЛЬНОЇ
СТРАТЕГІЇ У ПАЦІЄНТІВ З СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ

14.01.06 «Урологія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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

Харків, 2023

АНОТАЦІЯ

Колупаєв С.М. Обґрунтування принципів індивідуалізації лікувальної стратегії у пацієнтів з сечокам'яною хворобою. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Урологія». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2023.

Захист відбудеться в Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування сечокам'яної хвороби шляхом диференційованого вибору лікувальних заходів на підставі визначення індивідуальних особливостей перебігу захворювання.

Представлена робота базується на вивченні показників та лікувальних дій щодо 297 хворих на сечокам'яну хворобу, які перебували на лікуванні в КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І.Шаповала». Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому. Були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів. Були застосовані наступні діагностичні методики: інфрачервона спектроскопія, кристалооптичний, рентгеноструктурний та гамма-активаційний аналіз сечових каменів, мультиспіральна комп'ютерна томографія, доплерографія

сечовідних струменів, лабораторне визначення біохімічних показників крові. Лікувальні методи: екстракорпоральна ударно-хвильова літотріпсія, уретероскопічна літотріпсія, перкутанна літотріпсія, транслюмбальна електроімпульсна стимуляція пейсмейкерної зони ниркової миски та пієлоуретерального сегменту.

За результатами кристалооптичного аналізу, у зразках сечових каменів, ізольовано або в поєднанні один з одним, визначалися аморфна і кристалічна фази. У залежності від об'ємного співвідношення аморфної і кристалічної фаз у структурі каменю, враховуючи наявні відомості про еволюційний механізм формування біомінералів, що передбачає послідовну кристалізацію аморфної фази, були виділені 3 структурні типи ниркових каменів: структурний тип А - камені аморфно-кристалічної структури, з переважним вмістом аморфної фази (>50 %об.); структурний тип В - камені аморфно-кристалічної структури, з переважним вмістом кристалічної фази (>50% об.); структурний тип С - камінь повністю кристалічної структури.

Присутність аморфної фази у складі каменя, а також незрілих кристалічних форм свідчить про незавершений процес кристалізації. Структурні типи каменів з більшою об'ємною часткою аморфної фази краще дезінтегруються в процесі ЕУХЛ, що дозволяє розглядати структурний тип каменю в якості фактору, що впливає на ефективність даного виду лікування.

При візуальній оцінці томографічних зображень каменів різних структурних типів було виявлено різний ступінь їх колірної насиченості. Колірна неоднорідність сечових каменів чітко диференціювалася в режимах перегляду, у яких значення WL знаходилося в діапазоні 650–750. Для кількісного аналізу та об'єктивізації колірних характеристик зображень була застосована програма ImageJ, яка була розроблена Національним інститутом здоров'я (США) та застосовується для цифрової обробки медичних зображень. У даному дослідженні, при аналізі томографічних зображень сечового каміння за допомогою програмного забезпечення ImageJ, було

виявлено, що камені різного структурного типу характеризувалися різною величиною середньої інтенсивності пікселів (СІП). Встановлена достовірна кореляційна залежність позитивної спрямованості між показниками об'ємної частки кристалічної фази та середньої інтенсивності пікселів ($r=0,51$, $p<0,05$). Визначення СІП слід використовувати в якості томографічного критерію оцінки структурного стану ниркових каменів, який характеризує ступінь кристалічності його мінеральних компонентів.

При дослідженні мінерального складу ниркових каменів було встановлено, що ниркові камені, в переважній більшості випадків (74,64%), мають змішаний мінеральний склад, представлений двома та більше компонентами, превалюючим з яких є вевелліт – моногідрат оксалату кальцію (68,3%). Склад сечових каменів має особливості залежно від статі і віку пацієнтів. Утворення оксалатно-кальцієвих конкрементів найбільш характерно для чоловіків, пік захворюваності припадає на вік 30-39 років. Гендерних особливостей розподілу каменів, домінуючими компонентами яких є кальцію фосфат і сечова кислота не виявлено. Частота виявлення каменів із сечової кислоти збільшується з віком, зворотна залежність характерна для вікового розподілу фосфатно-кальцієвих конкрементів.

Визначено елементний вміст ниркових каменів. Після гамма активації досліджуваних зразків на лінійному прискорювачі електронів з $E=22$ MeV, $I=500$ μ A по інтенсивностям ліній гамма спектрів на Ge(Li)- детекторі з енергетичним розділенням 3,2 кеВ по лінії 1333 кеВ були зареєстровані такі елементи, як Ca, Mg, Si, Rb, F, Cl, P, на рівні $\sim 10^{-4}$ % мас. В ниркових каменях, мінеральний склад яких був представлений моногідратом оксалату кальцію (вевелліт), дігідратом оксалату кальцію (веделліт) та фосфатно-кальцієвими сполуками (апатит, гідроксилапатит, фторапатит, карбонатапатит), було встановлено депонування ізотопів $^{212,214}\text{Pb}$, ^{40}K , $^{235,238}\text{U}$ у слідових концентраціях (~ 1 ppm).

У даному дослідженні проведено аналіз перистальтичної активності сечоводу у пацієнтів з необструктивним нефролітіазом, яка може визначати

його здатність до елімінації фрагментів каменю. Були досліджені хворі з необструктивними каменями ниркової миски. Залежно від часу настання статусу "stone free", всі пацієнти були поділені на 2 групи: першу групу склали хворі, у яких цей статус був констатований протягом 28 днів після ЕУХЛ; друга група була представлена пацієнтами з більш тривалими термінами досягнення цього стану або мали резидуальні фрагменти каменю на 28 день спостереження. Елімінаційна здатність сечовивідних шляхів визначалася на підставі оцінки перистальтичної активності сечоводу на стороні ураження, шляхом вивчення доплерівських параметрів сечовідних струменів. Були оцінені форма доплерівського спектру, тривалість (Т), середня частота (СЧ), пікова (ПШ) та середня (СШ) швидкість сечовідних струменів.

У пацієнтів під час дослідження виявлялися монофазний, двофазний, трифазний та продовжений типи доплерівського спектру. Кількісна присутність перших трьох типів доплерограм достовірно не відрізнялась між групами. Продовжений тип доплерівського спектру, у більшій кількості випадків, спостерігався у пацієнтів з більш тривалими термінами елімінації конкрементів.

Показник СШ був достовірно вищим у пацієнтів 1 групи. З метою аналізу взаємозв'язку показника середньої швидкості сечовідних струменів та тривалості періоду елімінації фрагментів каменю, було розраховано відношення шансів (ВШ). Значення медіани середньої швидкості сечовідних струменів у пацієнтів 1 та 2 груп були 12,7 см/сек та 9,9 см/сек відповідно. Для розрахунку ВШ, в якості порогового значення (cut off value) зниженої перистальтичної активності сечоводу було обрано значення СШ 10 см/сек. СШ \leq 10см/сек спостерігалася у 31 (29,52%) пацієнтів першої групи та 20 (68,96%) пацієнтів другої групи ($p < 0,001$). При порівнянні груп пацієнтів із величиною СШ \leq 10см/сек ($n=51$) та СШ >10 см/сек ($n=83$), відношення шансів складало 5,3 (95 % СІ: 2,1751 – 12,9368; $p= 0.0002$), це свідчить про те, що пацієнти з доплерографічним показником середньої швидкості

сечовідного струменю ≤ 10 см/сек мають у 5,3 рази вищі шанси тривалого (більше 28 днів) періоду відходження каменів після ЕУХЛ.

Таким чином, елімінаційна здатність сечоводу у пацієнтів із нефролітіазом визначається його перистальтичною активністю, неінвазивним методом оцінки якої є доплерографія сечовідних струменів. Маркерами низької елімінаційної здатності сечоводу слід розглядати продовжений тип доплерівського спектру, а також середню швидкість сечовідного струменю ≤ 10 см/сек.

Перистальтична активність сечоводу була оцінена у 54 хворих з однобічним уретеролітіазом. Середня частота сечовідних струменів на стороні обструкції склала $1,38 \pm 0,49$ /хв та була достовірно нижчою за аналогічний показник протилежної сторони, де сечовивідні шляхи були інтактні.

З метою неінвазивної стимуляції перистальтичної активності сечоводу, враховуючи пейсмейкерний механізм ініціації перистальтичних хвиль сечоводу електрично активними клітинами, розташованими в субуротелиальному просторі ниркової миски та пієлоуретерального сегменту, у цій роботі була розроблена та застосована методика транслямбальної елетроімпульсної стимуляції (ТЕІС) даної пейсмейкерної зони.

ТЕІС проводилася з використанням поодиноких електричних імпульсів, прямокутної форми, з силою струму 15-30 мА і тривалістю 200 мксек. В результаті подання імпульсу в різні моменти часового діапазону між двома послідовними сечовідними викидами (міжперистальтичний період, МПП) було виявлено, що електрична дія впродовж останньої третини МПП генерувала перистальтичну хвилю, яка проявлялася позачерговим сечовідним викидом на стороні дії. При поданні електричного імпульсу в першій третині і середині МПП додаткова перистальтична хвиля або не реєструвалася, або реєструвалася не після кожного електричного стимулу. Отримані результати свідчать про зниження активності пейсмейкера після сечовідного викиду, в першу половину наступного

МПП і підвищення його активності в останній третині цього періоду, впродовж якого електроімпульсна дія є найбільш результативною. Отримані дані відповідають сучасним уявленням про механізми генерації електричних імпульсів у збудливих структурах, зокрема наявність сприятливих (стан збудливості) і несприятливих (стан рефрактерності) періодів для ініціації хвилі збудження. При проведенні ТЕІС у пацієнтів з уретеролітіазом частота сечовідних викидів збільшилася в середньому на 59,4%, в порівнянні з початковим рівнем, при цьому тривалість інтервалу між послідовними сечовідними викидами була достовірно нижча початкових значень. Застосування ТЕІС в комбінації з тамсулозином, в якості експульсивної терапії після ЕУХЛ, дозволило на 36,4% скоротити період відходження фрагментів каменя.

В роботі були досліджені особливості каменеутворення у пацієнтів з коморбідними станами.

Ключовим фактором розвитку сечокам'яної хвороби у хворих з діабетичним ураженням нирок є вторинна гіперурікемія, рівень якої залежить від ступеню компенсації цукрового діабету та є достовірно вищим у пацієнтів з вмістом глікозильованого гемоглобіну більше 8,5% ($p < 0,05$). Вірогідність каменеутворення в органах сечовидільної системи достовірно зростає у міру збільшення тривалості цукрового діабету ($r = 0,64$, $p < 0,05$), незалежно від віку та статі хворих. Домінуючими компонентами сечових каменів у хворих на цукровий діабет є сечова кислота, а також дигідрат сечової кислоти в кристалічному або аморфному стані.

У рамках дослідження були обстежені 64 пацієнти з трансплантованою ниркою. Основну групу склали 5 реципієнтів ниркового трансплантату з наявністю каменів у нирках та сечовивідних шляхах. У групу порівняння увійшли 59 реципієнтів без ознак сечокам'яної хвороби.

У загальному аналізі сечі у всіх пацієнтів дослідної групи була відмічена лейкоцитурія різного ступеню виразності: від 30 до 100 лейкоцитів в полі зору, що може свідчити про наявність хронічної інфекції

сечовивідних шляхів. При оцінці метаболічного статусу у реципієнтів ниркового трансплантату з наявністю сечокам'яної хвороби, було виявлено статистично значуще підвищення рівню кальцію та паратиреоїдного гормону, у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). За результатами ІЧС фрагментів каменів, видалених в результаті малоінвазивних втручань, було встановлено, що переважна більшість досліджених зразків сечових каменів мала змішаний мінеральний склад, домінуючим компонентом якого були фосфати кальцію, у вигляді гідроксилапатиту. Отримані дані дозволяють стверджувати, що патогенетичним фактором, який сприяє формуванню сечових каменів у даній категорії хворих є гіперпаратиреоз та спричинена їм гіперкальціємія. Наявність лейкоцитурії, а також присутність фосфату кальцію в якості домінуючого компонента мінерального складу видалених каменів, може свідчити про патогенетичну роль інфекції сечовивідних шляхів у розвитку сечокам'яної хвороби у пацієнтів з трансплантованою ниркою

Враховуючи отримані дані, були сформульовані принципи індивідуалізації лікувальної стратегії у пацієнтів з даним захворюванням: принцип мінімальної інвазивності та партисипативності.

Реалізація принципу мінімальної інвазивності полягає у першочерговому розгляді стратегії лікування, яка не потребує інвазивного втручання, загального знеболення, дренивання сечовивідних шляхів та госпіталізації. Оптимальним шляхом реалізації даного підходу у пацієнтів із сечокам'яною хворобою є застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотріпсії у комбінації з медикаментозними та фізичними (транслюмбальна електроімпульсна стимуляція перистальтичної активності сечоводу) методами стимуляції літокінезу. За допомогою статистичного методу «випадок-контроль» визначені 3 групи факторів, що впливають на результативність даної стратегії лікування при уролітіазі, а саме: фізичні характеристики каменю (розміри, ступінь кристалічності,) елімінаційна здатність сечовивідних шляхів, яка характеризується доплерографічним

показником середньої швидкості та частоти сечоводних струменів. На підставі проведеного регресійного аналізу, встановлено ступінь детермінуючого впливу кожного з перелічених факторів на результати даної стратегії лікування та розроблена мультिवаріантна модель прогнозування її ефективності, яка дозволить встановити її доцільність у кожному випадку.

Застосування принципу партисипативності передбачає залучення пацієнта до процесу прийняття рішень у виборі методу лікування.

Наукова новизна предствленого дослідження полягає у тому, що вперше за допомогою методу гамма-активаційного аналізу було досліджено елементний вміст та особливості депонування ізотопів у ниркових каменях.

Визначено гендерні та вікові особливості каменеутворення.

Встановлено структурні особливості ниркових каменів, в залежності від об'ємного співвідношення мінеральних складових аморфного та кристалічного фазового стану.

Науково обґрунтовано доцільність розподілу ниркових каменів за ступенем кристалічності, визначені їх томографічні ознаки та особливості ударно-хвильової дезінтеграції.

Встановлено доплерографічні критерії оцінки елімінаційної здатності сечовивідних шляхів у пацієнтів з сечокам'яною хворобою.

Досліджено вплив транслюмбальної електроімпульсної стимуляції на перистальтичну активність сечоводу та обґрунтовано можливість її застосування в комплексному лікуванні пацієнтів з уретеролітазом.

Доповнено наукові знання про патогенетичні механізми розвитку сечокам'яної хвороби у пацієнтів з коморбідними станами.

Створено та обґрунтовано концепцію індивідуалізації лікувальної стратегії у пацієнтів із сечокам'яною хворобою.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що автором розроблено та впроваджено в клінічну практику методику визначення структурного стану та ступеня кристалічності ниркових каменів.

Удосконалено методику ідентифікації мінеральних сполук, макро- та мікроелементів у складі ниркових каменів із використанням методів інфрачервоної спектроскопії, кристалооптичного, рентгеноструктурного та гамма-активаційного аналізу.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику методику томографічної оцінки структурно-композиційних особливостей ниркових каменів.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику методику доплерографічної оцінки елімінаційної здатності сечоводу.

Виконаний обсяг досліджень дав змогу розробити та впровадити методику комбінованої експульсивної терапії у пацієнтів з каменями сечоводу.

Розроблено та адаптовано для практичного використання методику транслюмбальної електроімпульсної стимуляції перистальтичної активності сечоводу у пацієнтів з уретеролітіазом.

На підставі проведених досліджень вдосконалено показання до проведення ЕУХЛ та розроблена мультिवаріантна модель прогнозування її ефективності, з урахуванням фізичних характеристик каменя та елімінаційної здатності сечовивідних шляхів.

Ключові слова: кристалооптичний аналіз, інфрачервона спектроскопія, рентгеноструктурний аналіз, гамма-активаційний аналіз, мінеральний склад ниркових каменів, структурний стан ниркових каменів, доплерографія сечовідних струменів, нефролітіаз, уретеролітіаз, елімінаційна здатність сечоводу, екстракорпоральна ударно-хвильова літотріпсія, транслюмбальна електроімпульсна стимуляція.

ABSTRACT

Kolupayev S. M. Substantiation of the principles of individualization of treatment strategy in patients with urolithiasis. – Qualifying scientific paper, manuscript.

Thesis for obtaining the degree of Doctor of Medicine in the field of knowledge 22 “Health care”, specialty 222 “Medicine”, specialization “Urology”. – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023. The defense will take place at the Kharkiv National Medical University.

The dissertation is devoted to improving the effectiveness of urolithiasis treatment by differentiated choice of treatment measures based on the determination of individual characteristics of the disease.

The presented work is based on the study of indicators and therapeutic actions for 297 patients with urolithiasis who were treated at the Municipal Non-Commercial Enterprise “V. I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology and Nephrology”. The study was performed in compliance with the basic provisions of the “Rules for Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects” approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive 609 (dated 24.11.1986), orders of the Ministry of Health of Ukraine № 690 of 23.09.2009, № 944 of 14.12.2009, № 616 of 03.08.2012.

All participants were informed about the objectives, organization, and methods of the study and signed an informed consent to participate, and all measures were taken to ensure patient anonymity. The following diagnostic techniques were used: infrared spectroscopy, crystal-optical, X-ray, and gamma-ray analysis of urinary stones, multislice computed tomography, urinary jet Doppler, and laboratory determination of blood chemistry. Therapeutic methods: extracorporeal shock wave lithotripsy, ureteroscopic lithotripsy, percutaneous lithotripsy, translumbal electrical pulse stimulation of the pacemaker zone of the renal pelvis and pyeloureteral segment.

The results of this thesis permitted to assert that renal stones in the vast majority of cases (74,64%) have a mixed mineral composition, represented by two or more minerals, the predominant of which is whewellite – monohydrate of

calcium oxalate (68,3%). The composition of urinary stones has peculiarities depending on the gender and age of patients. The formation of calcium oxalate calculi is most common in men, with the peak incidence occurring at the age of 30-39 years. No gender peculiarities in the distribution of stones, the dominant components of which are calcium phosphate and uric acid, were found. The frequency of detection of uric acid stones increases with age, and the inverse relationship is characteristic of the age distribution of phosphate-calcium calculi.

Based on crystal optical analysis, renal calculi can be divided into three types according to their structural state, depending on the volume ratio of amorphous and crystalline phases: Structural type A – kidney stones of amorphous-crystalline structure with predominant amorphous phase content (>50% by volume); Structural type B – stones of amorphous-crystalline structure with predominant crystalline phase content (>50% by volume); Structural type C – kidney stones of completely crystalline structure. The presence of an amorphous phase and immature crystal forms indicates an incomplete crystallization process and makes the stone more susceptible to shock wave impact. An increase in the volume fraction of the crystalline phase in the kidney stone structure reduces its susceptibility to fragmentation by shock waves. Determination of the structural type of stone by crystal optical analysis is a reasonable component of a comprehensive assessment of renal calculi.

Visual evaluation of tomographic images of kidney stones of different structural types revealed various degrees of color saturation. The color heterogeneity of renal calculi was clearly differentiated in the viewing modes in which the WL value was in the range of 650-750. To quantify and objectify the color characteristics of the images, we used the ImageJ program, which was developed by the National Institute of Health (USA) and is used for the digital processing of medical images. While analyzing tomographic images of urinary stones using ImageJ software, it was found that stones of various structural types were characterized by different values of average pixel intensity (API). A reliable correlation of positive directionality between the indicators of the volume fraction

of the crystalline phase and the average pixel intensity was established ($r=0.51$, $p<0.05$). The determination of the SIP should be used as a tomographic criterion for assessing the structural state of renal calculi, which characterizes the degree of crystallinity of its mineral components.

The elemental content of kidney stones was determined. After gamma activation of the studied samples on a linear electron accelerator with $E = 22$ MeV, $I = 500 \mu\text{A}$, the intensities of the gamma spectra lines on a Ge(Li)-detector with an energy resolution of 3.2 keV at the 1333 keV line were recorded the following elements: Ca, Mg, Si, Rb, F, Cl, P, at the level of $\sim 10^{-4}\%$ wt. The study results showed deposition of $^{212,214}\text{Pb}$, ^{40}K , $^{235,238}\text{U}$ isotopes in trace concentrations ($\sim 1\text{ppm}$) in kidney stones; their mineral composition was represented by calcium oxalate monohydrate (whewellite), calcium oxalate dihydrate (weddelite) and phospho-calcium compounds (apatite, hydroxyapatite, fluorapatite, carbonate apatite).

The present study analyzed the ureter peristaltic activity in patients with non-obstructive nephrolithiasis, which can determine its ability to eliminate stone fragments. Patients with non-obstructive renal pelvic stones were studied. Depending on the time of the onset of stone-free status, all patients were divided into 2 groups: the first group consisted of patients who had this status within 28 days after ESWL; the second group was represented by patients with longer periods of achieving this status or had residual stone fragments on day 28 of follow-up. The elimination capacity of the urinary tract was determined based on an assessment of the ureter peristaltic activity on the side of the lesion by studying the Doppler parameters of the urinary jets. The shape of the Doppler spectrum, duration (T), peak (PV), and average (AV) velocity of ureteral jets were evaluated. The ureteral elimination capacity was assessed based on the analysis of Dopplergrams of ureteral discharges.

The study patients had the following types of Dopplerograms: monophasic, biphasic, three-phasic, and prolonged. The quantitative presence of the first three types of Doppler programs in patients of the study groups did not differ. The

prolonged type of Doppler spectrum was observed in a significantly higher number of cases in patients with longer terms of calculus elimination.

The average velocity was significantly higher in patients of group 1. To analyze the relationship between the mean ureteric flow rate and the duration of the stone fragment elimination period, the odds ratio (OR) was calculated. The median values of the average urinary stream velocity in patients of groups 1 and 2 were 12.7 cm/sec and 9.9 cm/sec, respectively.

For the calculation of the OR, a cut-off value of 10 cm/sec was chosen as a threshold value for reduced ureteral peristaltic activity. $AV \leq 10$ cm/sec was observed in 31 (29.52%) patients of the first group and 20 (68.96%) patients of the second group ($p < 0.001$). When comparing the groups of patients with $AV \leq 10$ cm/sec ($n=51$) and $AV > 10$ cm/sec ($n=83$), the odds ratio was 5.3 (95% CI: 2.1751 – 12.9368; $p=0.0002$), which indicates that patients with Doppler mean ureteric flow velocity ≤ 10 cm/sec have 5.3 times higher odds of a prolonged (more than 28 days) period of stone passage after ESWL.

Thus, the ureter elimination capacity in patients with nephrolithiasis is determined by its peristaltic activity, and the noninvasive method of assessing it is Doppler ultrasonography of ureteric jets. Markers of low ureteral elimination capacity should include an extended type of Doppler spectrum and an average ureteral jet velocity of ≤ 10 cm/sec.

Peristaltic activity of the ureter was evaluated in 54 patients with unilateral ureterolithiasis. The average frequency of ureteric jets on the side of the obstruction was 1.38 ± 0.49 /min and was significantly lower than the similar indicator on the opposite side, where the urinary tract was intact.

To noninvasively stimulate ureteral peristaltic activity, taking into account the pacemaker mechanism of initiation of ureteral peristaltic waves by electrically active cells located in the suburothelial space of the renal pelvis and pyeloureteral segment, in this study we developed and applied the technique of translumbal electrical pulse stimulation (TEPS) of this pacemaker zone.

TEPS was carried out by single rectangular electrically stimulated pulses with a current strength of 15-30 mA and a duration of 200 μ sec. As a result of applying the pulse at different moments of the time range between two consecutive ureteral jets (inter peristaltic period, IPP), it was found that the electrical action during the last third of the IPP generated a peristaltic wave, which was manifested by an extraordinary ureteral jet on the action side. When an electrical impulse was applied in the first third and middle of the IPP, an additional peristaltic wave was either not recorded or not recorded after each electrical stimulus. The study results indicate a decrease in pacemaker activity after urinary discharge, in the first half of the next IPP and an increase in its activity in the last third of this period, during which the electrical impulse action is most effective. The obtained results are in line with the current understanding of the mechanisms of electrical impulse generation in excitable structures, in particular, the presence of favorable (excitability state) and unfavorable (refractoriness state) periods for the initiation of an excitation wave.

Thus, transumbilical electrical pulse stimulation (TEPS) of the pacemaker zone of the renal pelvis and pyeloureteral segment helps to increase the ureter peristaltic activity by initiating additional peristaltic waves. When TEIS was performed in patients with ureterolithiasis, the frequency of ureteric jets increased by an average of 59.4% compared to the initial level, while the duration of the interval between consecutive ureteric emissions was significantly lower than the initial values. Using TEPS in combination with tamsulosin as complex expulsive therapy after ESWL allows for a reduction in the duration of the stone fragment passage period by 36.4%.

The paper investigated the features of stone formation in patients with comorbid conditions.

The key factor in the development of urolithiasis in patients with diabetic kidney disease is secondary hyperuricemia. Its level depends on the degree of diabetes mellitus compensation and is significantly higher in patients with glycosylated hemoglobin content of more than 8.5% ($p < 0.05$). The probability of

stone formation in the urinary system significantly increases with increasing duration of diabetes mellitus ($r=0.64$, $p<0.05$), regardless of age and gender. The dominant components of kidney stones in patients with diabetes mellitus are uric acid and uric acid dihydrate in a crystalline or amorphous state.

The study examined 64 patients with transplanted kidneys. The main group consisted of 5 kidney transplant recipients with kidney and urinary tract stones. The comparison group included 59 patients without signs of urolithiasis.

In the general analysis of urine, leukocyturia of varying degrees of severity was noted in all patients of the research group: from 30 to 100 leukocytes in the field of vision, which may indicate the presence of a chronic infection of the urinary tract. When evaluating the metabolic status of kidney transplant recipients with urolithiasis, a statistically significant increase in the level of calcium and parathyroid hormone was found, compared to the control group ($p < 0.05$). According to the results of infrared spectroscopy of fragments of stones removed as a result of minimally invasive interventions, it was established that the vast majority of the studied samples of urinary stones had a mixed mineral composition, the dominant component of which was calcium phosphates, in the form of hydroxylapatite. The obtained data allow us to state that the pathogenetic factor contributing to the formation of urinary stones in this category of patients is hyperparathyroidism and hypercalcemia caused by it. The presence of leukocyturia, as well as the presence of calcium phosphate as the dominant component of the mineral composition of removed stones, may indicate the pathogenetic role of urinary tract infection in the development of urolithiasis in patients with a transplanted kidney.

Taking into account the obtained data, the principles of individualizing the treatment strategy for patients with this disease were formulated: the principle of minimal invasiveness and participation.

The principle of minimal invasiveness is to prioritize a treatment strategy that does not require invasive intervention, general anesthesia, urinary tract drainage, and hospitalization. The optimal way to implement this approach in

patients with urolithiasis is to use extracorporeal shock wave lithotripsy in combination with medication and physical (transumbilical electrical pulse stimulation of ureteral peristaltic activity) methods of stimulating lithokinesis.

With the help of the "case-control" statistical method, 3 groups of factors affecting the effectiveness of this treatment strategy for urolithiasis were determined, namely: physical characteristics of the stone (size, degree of crystallinity), elimination capacity of the urinary tract, which is characterized by the dopplerographic index of average velocity and frequency of ureteric jets. Based on the conducted regression analysis, the degree of determining influence of each of the listed factors on the results of this treatment strategy was established and a multivariate model for forecasting its effectiveness was developed, which will allow establishing its feasibility in each case.

The participatory principle involves the patient in the decision-making process in choosing a treatment method.

The scientific novelty of this study is in investigating the elemental content and features of isotope deposition in renal stones for the first time, using the method of gamma-activation analysis.

The gender and age peculiarities of stone formation were determined.

The structural features of renal calculi were established depending on the volume ratio of mineral components of amorphous and crystalline phase states.

The expediency of the renal stone distribution by the degree of crystallinity was scientifically substantiated; their tomographic features and peculiarities of shock wave disintegration were determined.

The Doppler criteria for assessing the elimination capacity of the urinary tract in patients with urolithiasis were established.

The effect of transumbilical electrical pulse stimulation on ureteral peristaltic activity was investigated and the possibility of its usage in the complex treatment of patients with ureterolithiasis was substantiated.

Scientific knowledge about the pathogenetic mechanisms of urolithiasis development in patients with comorbid conditions was supplemented.

The concept of individualization of treatment strategy in patients with urolithiasis was created and substantiated.

The practical significance of the obtained results is that the author has developed and implemented a method for determining the structural state and degree of crystallinity of kidney stones into clinical practice.

The methodology for identifying mineral compounds, and macro- and microelements in the composition of kidney stones using infrared spectroscopy, crystal-optical, X-ray diffraction, and gamma-ray analysis was improved.

The methodology of tomographic assessment of structural and compositional features of kidney stones was developed and implemented into clinical practice. A method of Doppler evaluation of ureteral elimination capacity was elaborated and put into clinical practice.

The scope of research facilitated the creation and implementation of a method of combined expulsive therapy in patients with ureteral stones.

The method of transumbilical electrical pulse stimulation of ureteral peristaltic activity in patients with ureterolithiasis was developed and adapted for practical usage.

Based on the conducted studies, the indications for ESWL were improved and a multivariate model for predicting its effectiveness was developed, taking into account the physical characteristics of a kidney stone, the elimination capacity of the urinary tract, and the constitutional characteristics of patients.

Keywords: crystal optical analysis, infrared spectroscopy, X-ray structural analysis, gamma-activation analysis, mineral composition of renal stones, structural state of renal stones, urinary jet Doppler, nephrolithiasis, ureterolithiasis, ureteral elimination capacity, extracorporeal shock wave lithotripsy, translumbar electrical pulse stimulation.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Колупаєв С.М., Лісовий В.М., Березняк О.П. Інфрачервона спектроскопія в оцінюванні мінерального складу ниркових каменів. //Медицина сьогодні і завтра. - 2019. - №4(85). – С.4-9. <https://doi.org/10.35339/msz.2019.85.04.01> (Здобувач систематизував отримані результати та підготував текст статті до друку).
2. Колупаєв С.М., Савенков В.І. Вибір тактики ведення хворих після екстракорпоральної ударно-хвильової літотріпсії. //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017 - №5 (7). – С. 78-81. <https://doi.org/10.26693/jmbs02.05.078> (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).
3. Колупаєв С.М. Особливості лікувальної тактики у пацієнтів з безсимптомними каменями ниркових чашок. // Експериментальна і клінічна медицина. - 2019 - №3(84). – С.74-79. <https://doi.org/10.35339/ekm.2019.84.03.12>
4. Колупаєв С.М. Індивідуалізація вибору малоінвазивного методу лікування у пацієнтів с уретеролітазом. //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Том 5, № 4 (26). – С. 161-166. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.161>
5. Колупаєв С.М., Березняк О.П. Гендерні та вікові особливості мінерального складу сечових каменів у пацієнтів з сечокам'яною хворобою. //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020 – Том 5, № 6 (28). - С.124-128. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.06.124> (Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
6. Колупаєв С.М., Березняк О.П. Можливості інфрачервоної спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу в оцінці мінерального складу сечових каменів. //Актуальні проблеми сучасної медицини – 2020 - Том 20,

- Випуск 4 (72). – С. 136-140. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.4.136>
(Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
7. Kolupayev S, Lesovoy V, Bereznyak E, Andoniev N, Shchukin D. Structure Types of Kidney Stones and Their Susceptibility to Shock Wave Fragmentation. // Acta inform med. – 2021. - 29(1). – P. 26-31. <http://doi.org/10.5455/aim.2021.29.26-31> (Scopus) (Здобувач проаналізував дані літератури, визначив проблемні питання, сформулював висновки, підготував статтю до друку).
 8. Колупаєв С.М., Андоньєва Н.М. Патогенетичні аспекти розвитку сечокам'яної хвороби у реципієнтів ниркового трансплантату. // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2021. - Том 21, Вип. 2 (74). – С. 67-70. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.2.67> (Здобувач проаналізував дані літератури, визначив проблемні питання, сформулював висновки, підготував статтю до друку).
 9. Колупаєв С.М., Андон'єва Н.М., Дубовик М. Я., Гуц О. А. Сечокам'яна хвороба як наслідок вторинної гіперурікемії у пацієнтів з діабетичним ураженням нирок. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Т. 6, № 3 (31). – С. 170-174. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.03.170> (Здобувач проаналізував звітну документацію, узагальнив одержані дані, сформулював висновки та підготував статтю до друку).
 10. Kolupayev S.M., Andoniev N.M., Kirienko O.M., Khanzhyn V.V, Iemets D.O. The role of metabolic disorders in the formation of urolithiasis in patients with type 2 diadetes mellitus. // Problems of Endocrine Pathology. – 2021. - №3. –С. 52-56. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.3.07> (Scopus) (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).
 11. Колупаєв С.М., Лісовий В.М. Доплерографічна оцінка елімінаційної

- здатності сечоводу у пацієнтів з необструктивним нефролітіазом. // Експериментальна і клінічна медицина. - 2021. - №90(3). <https://doi.org/10.35339/ekm.2021.90.3.ksl> (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).
12. Kolupayev S.M., Yaroslavskaya J.J., Mikhailenko N.M., Gargin V.V., Lisovyi V.M Peculiarities of the immunological status in stone formation of combined localization. //Azerbaijan Medical Journal. - 2021. - №4. - P. 50-56. <http://doi.org/10.34921/amj.2021.4.008> (Scopus) (Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
13. Колупаєв С.М., Лісовий В.М., Демченко В.М., Алтухов О.О., Олянич С.О. Томографічні критерії оцінки структурного стану ниркових каменів. // Медицина сьогодні і завтра. - 2021. - №90(4). – 40-47. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.4.kld> (Здобувач проаналізував звітну документацію, узагальнив одержані дані, сформулював висновки та підготував статтю до друку).
14. Колупаєв С.М., Андон`єва Н.М., Лісова Г.В. Прогностичні фактори ефективності екстракорпоральної ударно-хвильової літотріпсії у пацієнтів з уретеролітіазом. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Т.6, № 6. - С.107–111. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.06.107> (Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
15. Kolupayev S., Lesovoy V., Andoniev N., Bereznyak E., Lisova M. Crystal-optical characteristics and features of the mineral composition of urinary tract stones. // Azerbaijan Medical Journal. – 2022. – № 1. – С. 111–116. <https://doi.org/10.34921/amj.2022.1.018> (Scopus) (Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження

та підготовлено текст статті).

16. Колупаєв С.М., Демченко В.М., Черняк М.Є., Лісова Г.В. Динаміка поширеності та статеві-вікова характеристика сечокам'яної хвороби в Харківській області. // Експериментальна і клінічна медицина. - 2022. - № 91(1). – С. 63-70. <https://doi.org/10.35339/ekm.2022.91.1.kdc> (Здобувач проаналізував звітну документацію, узагальнив одержані дані, сформулював висновки та підготував статтю до друку).
17. Колупаєв С.М., Лісовий В.М., Дикий М.П., Медведєва О.П., Черняк М.Є. Регіональні особливості депонування радіоактивного урану у ниркових каменях хворих на сечокам'яну хворобу. // Експериментальна і клінічна медицина. – 2022. – 91(2). – 33-37. <https://doi.org/10.35339/ekm.2022.91.2.kld> (Здобувач проаналізував звітну документацію, узагальнив одержані дані, сформулював висновки та підготував статтю до друку).
18. Колупаєв С.М., Гелетка О.О., Лісова М.А. Особливості застосування комбінованої експульсивної терапії в комплексному лікуванні пацієнтів з каменями сечоводу. // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип. 3 (166). - С. 209-215. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-3-166-209-215> (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).
19. Kolupayev S.M., Lesovoy V.N., Andoniev N.M., Tovazhnyanska O.L., Heletka O.O., Chernyak M.E., Gargin V.V Translumbar electrical impulse stimulation of peristaltic activity of the ureter in patients with ureterolithiasis. // Azerbaijan Medical Journal. - 2022. - №4. – С.94-99. <https://doi.org/10.34921/amj.2022.4.015> (Scopus) (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).
20. Kolupayev SM, Lisovyi VM, Andoniev NM, Geletka AA, Lisova MA,

Gargin VV. Neurophysiological aspects of electrical pulse stimulation in patients with urolithiasis. // Pol Merkur Lekarski. – 2022. - L(300). – P. 348–351. (**Scopus**) *(Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*

21. Колупаєв С.М., Лісова М. А., Черняк М. Є., Белєвцова Я. С. Реалізація принципу партисипативності у виборі методу лікування у пацієнтів з сечокам'яною хворобою. // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. - Вип. 4 (167). - С. 263-268. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-4-167-263-268> *(Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*
22. Kolupayev S.M., Lesovoy V.M., Andoniev N.M., Bielievtsova I.S., Lisova M.A. Possibilities of multislice computed tomography in assessing the structural and compositional features of calcium-containing urinary stones. // Буковинський медичний вісник. - 2022. - Т. 26, № 4 (104). С. 58-62. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.10> *(Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Колупаєв С.М., Ємець Д.О., Савенков В.І., Левченко Д.А. Порівняння результатів мікроперкутанної та екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипісії у лікуванні конкрементів нижньої групи чашок нирки. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». Харків, 2019. С. 200-201.
2. Колупаєв С.М., Савенков В.І., Ємець Д.О. Особливості лікувальної тактики у пацієнтів з безсимптомним чашковим камінням. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Урологія,

андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». Харків, 2019. С. 205-207.

3. Колупаєв С.М., Савенков В.І., Левченко Д.А., Гарагатий А.І. Екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія як амбулаторний метод лікування пацієнтів з камінням нирок та сечоводів. Матеріали науково-практичної конференції «Урологія, нефрологія, андрологія – 2016». Харків, 2016. С. 243-244.
4. Колупаєв С.М., Ємець Д.О., Гарагатий А.І. Чинники, що визначають тактику ведення хворих після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії. Матеріали ювілейної науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія, – 2017». Харків, 2017. С. 254.
5. Колупаєв С.М., Савенков В.І., Ємець Д.О. Вибір малоінвазивного методу лікування у пацієнтів з каменем сечоводу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології». Дніпро, 4-5 жовтня 2018 р.
6. Колупаєв С.М., Ємець Д.О. Критерії вибору лікувальної тактики у пацієнтів із каменем сечоводу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». Харків, 2018. С. 235-6.
7. Колупаєв С.М. Етичні аспекти індивідуалізованого підходу в виборі методу лікування у пацієнтів с сечокам'яною хворобою. Матеріали II Реферативної конференції присвяченої засновнику біоетики В.Р. Поттеру «Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки». Харків, 2020. С. 35-37.
8. Колупаєв С.М., Андон'єва Н.М., Березняк О.П. Особливості мінерального складу сечових каменів. Матеріали online науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». м. Харків, 1-2 жовтня 2020 р. С.153-154.
9. Колупаєв С.М. Сечокам'яна хвороба як наслідок вторинної гіперурикемії

у пацієнтів з ХХН. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». Харків, 9-10 вересня 2021.

10. Колупаєв С.М., Лісовий В.Н, Андон'єва Н.М., Ємець Д.О. Структурні типи ниркових каменів та особливості їх фрагментації ударними хвилями. Матеріали online науково-практичної конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». Харків, 2021. С. 156-157.
11. Дикий Н.П., Березняк О.П., Колупаєв С.М., Лісовий В.М., Ляшко Ю.В., Медведєва О.П., Медведєв Д.В., Ходирева Ю.С. Аналіз міграційної здатності та концентрування урану в об'єктах навколишнього середовища і ниркових каменях пацієнтів у Харківському регіоні. Тези доповідей ХІХ конференції з фізики високих енергій та ядерної фізики. Харків, 2021. С.87.
12. Колупаєв С.М., Андон'єва Н.М. Фактори ризику розвитку сечокам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет. Sectoral research XXI: characteristics and features: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the IV International Scientific and Theoretical Conference, October 7, 2022. Chicago, USA: European Scientific Platform. P. 103-104. DOI 10.36074/scientia-07.10.2022
13. Колупаєв С.М. Особливості застосування транслюмбальної електроімпульсної стимуляції в аспекті літокінетичної терапії у пацієнтів з уретеролітіазом. Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук ХХІ століття: матеріали ІV Міжнародної наукової конференції, м. Вінниця, 16 грудня, 2022 р. Вінниця: Європейська наукова платформа, 2022. С. 280-281.
14. Колупаєв С.М. Томографічні особливості кальцієвмісних ниркових каменів. Modern research in world science. Proceedings of the 10th International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”. Lviv, Ukraine. 2022. P. 146-148.

15. Kolupayev S., Chernyak M. The significance of clinical and tomographic indicators in prediction of the results of extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with urolithiasis. Scientific progress: innovations, achievements and prospects. Proceedings of the 3rd International scientific and practical conference. MDPC Publishing. Munich, Germany, 2022. P. 46-48.
16. Колупаєв С.М., Андоньєва Н.М. Фактори, що перешкоджають камнеутворенню в сечовивідних шляхах у пацієнтів, що отримують нирково-замісну терапію методом перитонеального діалізу. The 14th International scientific and practical conference “Modern stages of scientific research development” (December 27 - 30, 2022) Prague, Czech Republic: International Science Group, 2022. P. 257-262.
17. Dikiy M.P., Bereznyak O.P, Kolupayev S.M, Lesovoy V.M, Medvedeva O.P. Correlation between the content of macro-and microelements with crystallographic morphology in kidney stones. Abstract of reports XXI conference of high energy physics and nuclear physics. Kharkiv, 2023. P. 90
18. Kolupayev S. Peculiarities of identification of inorganic components of kidney stones. Proceedings of the 6th International scientific and practical conference. London, United Kingdom: Cognum Publishing House, 2023. P. 49-52.
19. Kolupayev S.M. The concept of 4p medicine on the example of management of urolithiasis. European scientific congress. Proceedings of the 1st International scientific and practical conference. Madrid, Spain: Barca Academy Publishing, 2023. P. 69-72.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	-	артеріальна гіпертензія
АТ	-	антитіла
ВЕР	-	вірус епідемічного паротиту
ЕУХЛ	-	екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія
ІМТ	-	індекс маси тіла
ІЧС	-	інфрачервона спектроскопія
КЕТ	-	комбінована експульсивна терапія
КТ	-	комп'ютерна томографія
ЛПВЩ	-	ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	-	ліпопротеїди низької щільності
МЕТ	-	медикаментозна експульсивна терапія
МЛР	-	максимальний лінійний розмір
МПА	-	м'ясо-пептонний агар
МПП	-	міжперістальтичний період
МСКТ	-	мультиспіральна комп'ютерна томографія
ОЧАФ	-	об'ємна часка аморфної фази
ОЧКФ	-	об'ємна часка кристалічної фази
ПНЛ	-	перкутанна нефролітотрипсія
ПТГ	-	паратиреоїдний гормон
ПШ	-	пікова швидкість сечовідних струменів
РІРХ	-	ретроградна інтрауретральна хірургія
РСА	-	рентгеноструктурний аналіз
СІП	-	середня інтенсивність пікселів
СК	-	сечова кислота
СКХ	-	сечокам'яна хвороба
ССЗ	-	серцево-судинні захворювання

СЧ	-	середня частота сечовідних струменів
СШ	-	середня швидкість сечовідних струменів
СЩ	-	середня рентгенівська щільність
Т	-	тривалість сечоводного струменю
ТЕІС	-	транслюмбальна електроімпульсна стимуляція
ТГ	-	тригліцериди
УЗД	-	ультразвукове дослідження
УРС	-	уретерореноскопія
УРЛ	-	уретероскопічна літотріпсія
ЦД	-	цукровий діабет
ЦМВ	-	цитомегаловірус
ШКФ	-	швидкість клубочкової фільтрації
НУ	-	одиниці Хаусфилда
SWs		сумарна кількість ударних хвиль

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	27
ВСТУП	31
Розділ 1 Сечокам'яна хвороба: сучасний стан проблеми (огляд літератури).....	38
1.1 Основні аспекти епідеміології сечокам'яної хвороби.....	38
1.2 Класичні та сучасні уявлення про етіологію та патогенез...	41
1.3 Клінічні симптоми та діагностика.....	49
1.4 Методи лікування.....	54
1.5 Вибір оптимального методу лікування.....	67
1.6 Профілактика та метафілактика сечокам'яної хвороби	70
1.7 Ускладнення СКХ.....	75
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	81
2.1 Характеристика хворих.....	81
2.2 Методи обстеження хворих.....	85
2.2.1 Діагностичні методи.....	85
2.2.2 Лікувальні методи.....	90
2.3 Методи статистичної обробки.....	95
Розділ 3 СТРУКТУРНО-КОМПОЗИЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ НИРКОВИХ КАМЕНІВ.....	98
3.1 Особливості структурного стану ниркових каменів.....	98
3.2 Мінеральний та елементний вміст ниркових каменів.....	107
3.3 Гендерні та вікові особливості сечокам'яної хвороби та мінерального складу ниркових каменів.....	119
3.4 Візуальна діагностика структурно-композиційних особливостей ниркових каменів.....	128

Розділ 4	ЕЛІМІНАЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ВЕРХНІХ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ У ПАЦІЄНТІВ З СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ.....	134
4.1	Елімінаційна здатність сечоводу у пацієнтів з нефролітіазом.....	134
4.2	Елімінаційна здатність сечоводу у пацієнтів з уретеролітіазом.....	139
4.3	Особливості застосування транслюмбальної електроімпульсної стимуляції в комплексному лікуванні пацієнтів з каменями сечоводу.....	144
Розділ 5	ОСОБЛИВОСТІ КАМЕНЕУТВОРЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНИМИ СТАНАМИ.....	148
5.1	Роль метаболічних розладів у виникненні сечокам'яної хвороби у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.....	148
5.2	Патогенетичні аспекти розвитку сечокам'яної хвороби у реципієнтів ниркового трансплантату.....	154
5.3	Особливості каменеутворення поєднаної локалізації.....	158
Розділ 6	ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ СТРАТЕГІЇ У ПАЦІЄНТІВ З СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ.....	162
	АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	180
	ВИСНОВКИ.....	223
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	225
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	227
	ДОДАТОК А.....	267
	ДОДАТОК Б.....	275
	ДОДАТОК В.....	276

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Сечокам'яна хвороба є всесвітньою проблемою, поширеність якої має неухильну тенденцію до зростання протягом останніх десятиліть та має значний негативний вплив на економіку національних систем охорони здоров'я (Stamatelou K., et al., 2023; Jacob L. et al., 2022; Zhang L. et al., 2022). За показником захворюваності, сечокам'яна хвороба в Україні посідає друге місце серед усіх урологічних захворювань після інфекції сечових шляхів, на яку переважно страждають молоді вікові категорії (С.О. Возіанов, Г.Г. Нікуліна, 2019). Особливою рисою даного захворювання є схильність до рецидивів, частота яких дорівнює 45-50% (Zisman A.L. et al., 2017; Xia K, et al., 2023).

У даний час варіанти лікування сечокам'яної хвороби передбачають застосування екстракорпоральної ударно-хвильової, перкутанної та уретероскопічної літотрипсії, а також ретроградної внутрішньониркової хірургії (Lawler A.C. et al., 2017; Adhikari M.B. et al., 2020; Haas CR. et al., 2023; Zeng G. et al., 2023). Однак існують розбіжності між поточними клінічними настановами, щодо ефективності цих варіантів лікування (Jiang P. et al., 2021). В рекомендаціях багатьох національних та міжнародних урологічних асоціацій розглядаються декілька альтернативних методів, щодо лікування різних форм уролітіазу (Tzelvels L. et al., 2021).

Згідно існуючих стандартів, основними визначальними факторами вибору лікувального методу є розміри та локалізація каменю у сечовивідних шляхах, але на практиці ефективність обраного лікувального підходу у кожному випадку залежить від низки додаткових факторів, які є наслідком індивідуальних особливостей перебігу сечокам'яної хвороби у різних пацієнтів.

У цьому аспекті є доцільним подальше вивчення патогенезу даного захворювання, а також визначення індивідуальних рис перебігу

сечокам'яної хвороби, урахування яких дозволить оптимізувати стратегію її лікування в напрямку мінімалізації інвазивності.

Головним принципом мінімально інвазивної медицини є мінімізація шкоди для пацієнтів при ефективному лікуванні ураження. (Ling B. et al, 2015).

Найбільш виправданим шляхом реалізації даного напрямку в аспекті лікування сечокам'яної хвороби є застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії ізольовано або в поєднанні з засобами стимуляції літокінезу (Yang TX et al. 2017; Güzel R. et al., 2023; Hassan I. et al., 2023). Подальше удосконалення даної стратегії лікування уролітіазу пов'язане з вивченням композиційних особливостей ниркових каменів (Zhang D. et al., 2021; Rauturier C. et al., 2021), анатомо-фізіологічних особливостей сечовивідних шляхів (Lang R.J. et al., 2019), патогенетичних механізмів каменеутворення на тлі супутньої патології (Lamacchia G. B. et al., 2019). Враховуючи вищевказане, подальше вивчення патогенетичних механізмів розвитку сечокам'яної хвороби, а також розробка лікувальної стратегії, яка базується на принципах індивідуалізації, є актуальним напрямком наукових досліджень та буде сприяти вирішенню важливої науково-практичної задачі.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно плану науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету і є фрагментом науково-дослідних робіт ХНМУ «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень» (№ державної реєстрації 0116U004991), автор є співвиконавцем. І є фрагментом науково-дослідних робіт ХНМУ «Діагностика та лікування урологічних захворювань у

дорослих та дітей» (№ державної реєстрації 0122U600028), автор є співвиконавцем.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування сечокам'яної хвороби шляхом диференційованого вибору лікувальних заходів на підставі визначення індивідуальних особливостей перебігу захворювання.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості структурного стану та мінерального складу ниркових каменів.
2. Дослідити характер ударно-хвильової дезінтеграції ниркових каменів в залежності від структурного стану їх мінеральних компонентів.
3. Встановити візуально-діагностичні ознаки ниркових каменів із різними структурно-композиційними особливостями.
4. Вивчити елементний склад та особливості депонування ізотопів у ниркових каменях.
5. Розробити діагностичні критерії оцінки елімінаційної здатності верхніх сечовивідних шляхів.
6. Визначити вплив транслюмбальної електроімпульсної стимуляції пейсмейкерної зони ниркової миски та пієлоуретерального сегменту на перистальтичну активність сечоводу у пацієнтів з сечокам'яною хворобою.
7. Вивчити особливості утворення каменів та перебігу сечокам'яної хвороби у пацієнтів з коморбідними станами.
8. Обґрунтувати принципи вибору лікувальної стратегії у пацієнтів з сечокам'яною хворобою, в залежності від індивідуальних особливостей перебігу захворювання.

Об'єкт дослідження: сечокам'яна хвороба

Предмет дослідження: клініко-біохімічні, рентгенологічні, ультрасонографічні характеристики сечокам'яної хвороби, методи неінвазивного та малоінвазивного лікування пацієнтів із сечокам'яною хворобою.

Методи дослідження: клінічні (аналіз симптомів, анамнезу хвороби, аналіз протоколів операцій, оцінка ступеня тяжкості захворювання, перебіг хвороби, ефективність лікування); лабораторні (загально клінічні методи дослідження крові та сечі, біохімічний аналіз крові); інструментальні (ультразвукове дослідження органів сечовидільної системи у якості скринінг-методу, мультиспиральна комп'ютерна томографія); інфрачервона спектроскопія, кристалооптичний, рентгеноструктурний та гамма-активаційний аналіз сечових конкрементів; статистична обробка результатів.

Наукова новизна

Вперше за допомогою методу гамма-активаційного аналізу досліджено елементний склад та особливості депонування ізотопів у ниркових каменях.

Визначено гендерні та вікові особливості каменеутворення.

Встановлено структурні особливості ниркових каменів, в залежності від об'ємного співвідношення мінеральних складових аморфного та кристалічного фазового стану.

Науково обґрунтовано доцільність розподілу ниркових каменів за ступенем кристалічності, визначено їх томографічні ознаки та особливості ударно-хвильової дезінтеграції.

Встановлено доплерографічні критерії оцінки елімінаційної здатності сечовивідних шляхів у пацієнтів із сечокам'яною хворобою.

Досліджено вплив транслюмбальної електроімпульсної стимуляції на перистальтичну активність сечоводу та обґрунтовано можливість її застосування в комплексному лікуванні пацієнтів з уретеролітіазом.

Доповнено наукові знання про патогенетичні механізми розвитку сечокам'яної хвороби у пацієнтів із коморбідними станами.

Створено та обґрунтовано концепцію індивідуалізації лікувальної стратегії у пацієнтів із сечокам'яною хворобою.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблено та впроваджено в клінічну практику методику визначення структурного стану та ступеня кристалічності ниркових каменів.

Удосконалено методику ідентифікації мінеральних сполук, макро- та мікроелементів у складі ниркових каменів із використанням методів інфрачервоної спектроскопії, кристалооптичного, рентгеноструктурного та гамма-активаційного аналізу.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику методику томографічної оцінки структурно-композиційних особливостей ниркових каменів.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику методику доплерографічної оцінки елімінаційної здатності сечоводу.

Виконаний обсяг досліджень дозволив розробити та впровадити методику комбінованої експульсивної терапії у пацієнтів з каменями сечоводу.

Розроблено та адаптовано для практичного використання методику трансляційної електроімпульсної стимуляції перистальтичної активності сечоводу у пацієнтів з уретеролітіазом.

На підставі проведених досліджень, вдосконалено показання до проведення ЕУХЛ та розроблена мультिवаріантна модель прогнозування її ефективності з урахуванням фізичних характеристик каменю та елімінаційної здатності сечовивідних шляхів.

Матеріали дисертації впроваджено в практику роботи комунальних закладів охорони здоров'я: КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І.Шаповала» (м. Харків), КП «Дніпропетровська

обласна клінічна лікарня ДОР» (м. Дніпро), КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова» (м. Львів), КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» (м. Львів), КНП «Міська клінічна лікарня № 10» (м. Одеса), КНП «Клінічна лікарня святого Пантелеймона» (м. Суми).

Особистий внесок здобувача.

Автором особисто проведено аналіз літератури з проблеми сечокам'яної хвороби, здійснено збір та обробку первинного матеріалу, визначено напрями досліджень, сформульовано мету і завдання. Дисертантом самостійно створені комп'ютерні бази отриманих даних, здійснено статистичну обробку, системний аналіз та наукову інтерпретацію результатів дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження викладалися й обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – 2016» (Харків, 2016); ювілейній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – 2017», присвяченій 50-річчю КЗОЗ «ОКЦУН ім. В. І. Шаповала» (Харків, 2017); науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпро, 2018); науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія - досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 2018); науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія - досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 2019); реферативній конференції присвяченій засновнику біоетики В.Р. Поттеру “Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки” (Харків, 2020); науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія - досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 2020); науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія - досягнення, проблеми, шляхи

вирішення» (Харків, 2021); IV міжнародній науково-теоретичній конференції «Sectoral research XXI: characteristics and features» (Чикаго, 2022); IV міжнародній науковій конференції «Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук XXI століття» (Вінниця, 2022); 10 міжнародній науково-практичній конференції «Modern research in world science» (Львів, 2022); 3 міжнародній науково-практичній конференції «Scientific progress: innovations, achievements and prospects» (Мюнхен, 2022); 14 міжнародній науково-практичній конференції «Modern stages of scientific research development» (Прага, 2022); 1 міжнародній науково-практичній конференції «European scientific congress» (Мадрид, 2023); на 6 міжнародній науково-практичній конференції «Science and innovation of modern world» (Лондон, 2023), 21 конференції з фізики високих енергій та ядерної фізики (Харків 2023).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 22 наукових статті, у тому числі 16 статей у виданнях, що входять в перелік, затверджений МОН України, у яких можуть бути опубліковані основні результати кваліфікаційних досліджень на здобуття наукового ступеня кандидата або доктора наук, 6 статей у виданнях, що входять до наукометричної бази “Scopus” та 19 тез у збірниках наукових конференцій, конгресів, симпозіумів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 281 сторінці друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаного 321 джерела, додатків. Роботу проілюстровано 26 таблицями та 38 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СЕЧОКАМ'ЯНА ХВОРОБА: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

(огляд літератури)

1.1. Основні аспекти епідеміології сечокам'яної хвороби

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – це поліетіологічне захворювання, що пов'язане з порушенням обміну речовин і супроводжується утворенням каменів у сечових шляхах[1].

Проблема цього захворювання в Україні і світі визначається тим, що з кожним роком число хворих неухильно зростає. На думку більшості дослідників, це обумовлено збільшенням тривалості життя, зміною способу життя, харчування людей і хімічного складу води, а також глобальними кліматичними змінами.

За даними літератури розповсюдженість СКХ коливається у досить широких межах від 1 до 20 % а також має тенденцію до зростання [2]. Дослідження Lang J. et al. [3] продемонструвало різні тенденції. З одного боку, це збільшення кількості випадків сечокам'яної хвороби з 77 775,8 тис. випадків у 1990 році до 115 552,1 тис. випадків у 2019 році. Для країн Східної Європи ці зміни мали дещо більш оптимістичний характер – 13 876,9 тис. випадків у 1990 році та 12 733,9 тис. випадків у 2019 р. Водночас, зменшився показник стандартизованої за віком захворюваності (age-standardized incidence rate – ASIR) з 1696,2 на 100 000 населення у 1990 році проти 1394 на 100 000 у 2019. У країнах Східної Європи, до яких належить і Україна, ці показники були суттєво вищими за загальносвітові, але також мали тенденцію до зниження, а саме 5143,8 на 100 000 населення у 1990 році проти 4433,7 на 100 000 у 2019. За тими ж даними у 2019 році Україна посіла 2 місце за показником стандартизованої за віком захворюваності, ASIR, 4282,6 на 100 000. Також зазначене дослідження продемонструвало регіональні відмінності у захворюваності: країни Східної

Азії, Північної Америки з високим рівнем доходу та Центральної Європи продемонстрували значне зниження, тоді як такі регіони, як Карибський басейн, Південна Азія та Анди Латинської Америки, продемонстрували значне зростання.

У дослідженні Scales C. D. Jr. et al. [4] в США розповсюдженість каменів нирок складала в середньому 8,8 %, при чому у чоловіків цей показник сягав 10,6 %, а у жінок 7,1 %. Також у цьому дослідженні автори отримали більшу кількість хворих у групі з ожирінням – 11,2 %, а у групі без нього – 6,1 %. За 15 років розповсюдженість збільшилась на 63 % – якщо у період 1988-1994 років кожен двадцятий американець страждав на камені нирок (5,2 %), то у період 2007-2010 – кожен одинадцятий (8,8 %).

За даними Sorokin I. et al. [5] частота каменів нирок коливається від 7 до 13% в Північній Америці, 5-9% в Європі і 1-5% в Азії. Автори показують, що у всьому світі спостерігається зростання захворюваності на кам'яну хворобу зі звуженням гендерного розриву. Збільшення поширеності каменів пояснюється зростанням населення та збільшенням ожиріння та діабету.

Ще одним цікавим епідеміологічним дослідженням є робота Chen M.H. et al. [6], де автори порівнювали ризики СКХ серед медичних працівників, фармацевтів, медичних сестер та загальної популяції. Дослідники прийшли висновку, що лікарі мали більшу поширеність коморбідного цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії (АГ) та гіперліпідемії, але на 32 % нижчий ризик розвитку сечокам'яної хвороби, ніж у загальній популяції. Автори припускають, що отримані результати можуть бути пов'язані з їх кращими медичними знаннями, більшою обізнаністю про захворювання та легшим доступом до медичної допомоги.

Важливим фактором, який впливає на епідеміологію сечокам'яної хвороби, є соціально-економічний рівень. Дослідження Li S. et al. [7] показало зв'язок соціально-демографічного індексу (SDI) з розрахунковим тягарем СКХ. Коли SDI нижчий за 0,7, розрахунковий тягар сечокам'яної хвороби збільшується зі збільшенням SDI. І навпаки, коли SDI перевищує

0,7, розрахунковий тягар сечокам'яної хвороби зменшується зі збільшенням SDI.

Окрім збільшення захворюваності і розповсюдженості СКХ являє також важкий економічний тягар як для систем охорони здоров'я так і для суспільства в цілому. На відміну від багатьох хронічних захворювань, камені в нирках в першу чергу вражають дорослих людей працездатного віку у віці від 20 до 60 років [8].

За даними Saigal C. S. et al. [9] середньорічні медичні витрати у пацієнтів, що мали скарги на СКХ були у 2,15 разів вищими, ніж у пацієнтів, що не скаржились на неї. Вони підраховали, що для > 1,3 мільйона людей у віці від 18 до 64 років загальні прямі витрати на лікування СКХ становили ~4,5 мільярда доларів серед зайнятих осіб. Що стосується непрямих витрат на СКХ, Saigal і його колеги виявили, що 30% пацієнтів пропускали роботу через свій стан, із середньою втратою роботи 19 годин на рік. Для тих, хто потребував стаціонарної госпіталізації, середня втрата роботи становила 47,9 години, тоді як відвідування амбулаторної допомоги потребували втрати роботи на 5,1 години. Автори підраховали, що лікування каменів пов'язане з 3,1 мільйонами втрачених робочих днів на рік серед приватних застрахованих осіб, прийшовши до висновку, що непряма вартість каменів нирок становить приблизно 775 мільйонів доларів на рік.

Дані дослідження Pearle M. S. et al. ^[10] свідчать про те, що економічний тягар каменів зміщується зі стаціонарних на амбулаторні умови. Амбулаторні послуги, включаючи візити до лікаря та медичну допомогу, становили все більшу частку витрат на кам'яну хворобу, з 43% у 1994 році до 53% у 2000 році. Більш оновлені дані наразі недоступні, проте ця тенденція, ймовірно, зберігається, оскільки платники та постачальники шукають більш низькі витрати на лікування каменів. Незважаючи на те, що вартість літотрипторів на світовому ринку приблизно еквівалентна через олігополію міжнародного ринку з боку кількох спеціалізованих виробників,

кошторис лікування СКХ може коливатись в досить широких межах в залежності від країни та клініки.

Так наприклад, у дослідженні вартості лікування 28 513 випадків СКХ Siu J. J. Y. et al. [11] середні витрати на лікування розподілились наступним чином (у доларах США): екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія (ЕУХЛ) коштувала в середньому $1212,2 \pm 627,3$ USD; уретероскопічна літотрипсія (УЛТ) – $1146,7 \pm 816,8$ USD; перекутана нефролітотрипсія – $2507,4 \pm 1333,5$ USD; відкрита уретеролітотомія – $1533,3 \pm 1137,1$ USD; лапароскопічна уретеролітотомія – $2566,4 \pm 2594,3$ USD; виключно консервативна терапія – $209,8 \pm 473,2$ USD.

Інші дослідження вартості лікування наочно ілюструють широкі розбіжності кошторису СКХ. У дослідженні Chang et al. [12] вартість ЕУХЛ та УЛТ складала 1,165 та 1,081 тис. доларів США відповідно. Bierkens A. F. et al. [13] повідомляли про вартість ЕУХЛ від 2,023 до 3,190 тис. USD, а вартість УЛТ від 4,229 до 4,329 тис. USD. Parker B. D. et al. [14] оцінювали вартість ЕУХЛ у 20,762 тис. USD, а УЛТ – у 12,495.

Таким чином, СКХ хвороба є не тільки медичною, але і соціальною, а також економічною, що вражає працездатне населення, призводить до тимчасової або стійкої непрацездатності та потребує суттєвих коштів для лікування.

1.2. Класичні та сучасні уявлення про етіологію та патогенез сечокам'яної хвороби

Як було вже зазначено раніше, СКХ – це поліетіологічне захворювання. Сьогодні накопичено великий обсяг інформації про етіологію і патогенез СКХ, але загальна теорія патогенезу СКХ досі не склалася. На утворення конкременту в нирках може впливати безліч факторів.

Сеча проходить через нефрон за 5-7 хвилин, під час чого зазнає чисельні зміни складу, осмолярності, реакції. Зазвичай при цьому не

відбувається формування вільних кристалів через брак часу та наявність інгібіторів кристалізації незважаючи на те, що концентрації окремих солей в сечі перевищують розчинність більш ніж у 4 рази, як у випадку оксалату кальцію [15]. Кристали, що утворюють камінь хоч і не завжди дають встановити етіопатогенез, однак їх визначення може бути корисним у діагностиці та виборі тактики лікування. Найбільш клінічно значущі камені наведені у таблиці 1.1.

Склад каменю не вичерпується тільки кристалічним компонентом. Кожен камінь має в собі від 2,5% до 65% маси так званого органічного матриксу [17], що містить в собі приблизно 65% білку, 9% вуглеводів, 5% глюкозамінів, 10% зв'язаної води та 12% органічної золи [18].

Далі постає питання як і де саме починають формуватися кристалічні частинки, на що існують дві протилежні концепції вільного та фіксованого росту, які тим не менш не виключають одне одного.

Спочатку вважалося, що утворення кристалів неможливе за нормальний час проходження сечі у нирці [19], але потім були проведені перерахунки з урахуванням довжини нефрону, швидкостей перенасичення та росту кристалів та дійшли висновків, що кристалічні частинки таки можуть утворюватися достатньо великими за нормальний час проходження сечі через нефрон [20].

Теорія фіксованого росту тісно пов'язана з так званими «бляшками Рендалла», які були описані у далекому 1937 році під час аутопсій на майже 20% ниркових сосочках у вигляді відкладень кальцію, при чому у майже третини цих пацієнтів на цьому місці був первинний нирковий камінь [21].

Рендалл припустив, що відкритий матеріал бляшки служив вогнищем для утворення ідіопатичних кальцієво-оксалатних каменів, що є найпоширенішими у клінічній практиці. Гістологічно ці бляшки мали інтерстиціальне походження.

Таблиця 1.1

**Мінералогічний склад каменів (за даними Європейської Асоціації
Урологів [16])**

Хімічний склад	Мінерал	Хімічна формула
моногідрат оксалату кальцію	вевелліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
дігідрат оксалату кальцію	ведделліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
лужний фосфат кальцію	апатит	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
гідроксид-фосфат кальцію	карбонатапатит	$\text{Ca}_5(\text{PO}_3)_3(\text{OH})$
бета-трикальцій фосфат	вітлокит	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
карбонатапатит (фосфат)	далліт	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
гідрогенфосфат кальцію	брушит	$\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
карбонат кальцію	арагоніт	CaCO_3
октакальцій фосфат		$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
сечова кислота	урицит	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
дигідрат сечової кислоти	урицит	$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
урат амонію		$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
кислий урат натрію моногідрат		$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
фосфат магнію і амонію	струвіт	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
магній фосфорнокислий, 3-водний	ньюберит	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
магнію-амонію фосфат моногідрат	диттмарит	$\text{MgNH}_4(\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$
цистин		$[\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$
дигідрат сульфату кальцію	гіпс	$\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
тетрагідрат фосфату цинку		$\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$
ксантин		
2,8-дігідроксіаденін		
протеїн		
холестерин		
кальцит		
калію урат		
тримагнію фосфат		
меламін		
матрикс		
медикаментозні камені		
камені, що утворюються на сторонніх тілах		

Гіпотеза Рендалла знову стала популярною після отримання Miller NL et al. [22] едноскопічних даних, коли було візуально помічено, що більшість каменів у пацієнтів з ідіопатичним кальцієво-оксалатним уролітіазом були прикріплені до цих бляшок Рендалла та в основному походять від них. Також було проаналізовано вільно плаваючі камені, більша половина з яких мала з одного боку вкриті слизом увігнуті чашеподібні ділянки, що містили апатит. Аналіз внутрішньої структури теж показав аналогічні докази та присутність апатиту, що стало переконливим доказом утворення кальцієво-оксалатних каменів з бляшок Рендалла [23].

Причини утворення зазначених бляшок довгий час залишалися невизначеними. Як вже було зазначено вище, гістологічне походження за даними світлової мікроскопії було визначене як інтерстиціальне. Evan AP et al. [24] спочатку підтвердили, що бляшки Рендалла були обмежені лише папілярним інтерстицієм і не знаходились у ниркових каналцях, а далі видали припущення, що бляшки виникають з базальної мембрани тонких петель Генле. Stoller ML et al. [25] використовували вже імуногістохімічні та радіографічні методи та з'ясували, що бляшки поширюються глибоко в сосочок, у базальну мембрану збірних каналців і прямих судин. Це відкриття слугувало фундаментом судинної теорії утворення бляшок Рендалла з подальшим формуванням кальцієво-оксалатних уролітів. Вона припускає, що ушкодження мікросудинного русла призводить до його відновлення за подібним до атеросклерозу шляхом з кальцифікацією поблизу судинних стінок та подальшим ерозуванням кальцинату у сосочок через інтерстицій.

Як відомо, атеросклеротичне ураження частіше спостерігається в ділянках з турбулентним кровотоком, а в нирках це якраз кінчик сосочка, де судинне русло змінює напрям на 180° . Окрім цього, між корою нирки та верхівкою сосочка відбувається 10-кратне або навіть більше підвищення осмолярності [26], що сприяє накопленню у тому числі і прозапальних цитокінів та білків. В сукупності зі зменшенням насиченості крові киснем у

напрямку від кори до сосочка [27], що призводить до збільшення ризику ішемії, вищезазначені судинні фактори слугують певним фундаментом утворення бляшок Рендалла.

Ще одним доказом на користь судинної теорії стали результати дослідження Stoller ML et al. [28], що показали високе співвідношення між етерифікованим і вільним холестеринном у каменях із високим складом оксалату кальцію, що є типовим для атеросклеротичного процесу. Також непрямим доказом слугує спостереження, що камені переважно зустрічаються на боці сну пацієнта [29], одночасно спостерігається збільшення кровотоку в нирці на цьому ж боці [30], а значить підвищення турбулентності та концентрації прозапальних агентів.

На користь судинної теорії також говорять дослідження, що виявляють взаємозв'язок між серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) та СКХ. Так, нирковокам'яна хвороба пов'язана з підвищенням ризику інфаркту міокарда (ІМ) на 31%, при чому цей ризик не залежить від захворювання нирок або інших поширених факторів ризику ІМ [31]. Дослідження Reiner AP et al. [32] виявило значний зв'язок між каменями в нирках та атеросклерозом сонної артерії – відношення ризиків 1,6 навіть після поправки на відомі основні фактори ризику розвитку атеросклерозу.

Отже, задля формування каменю мають скластися відповідні умови пов'язані з необхідною концентрацією солей, часом проходження, наявності органічного компоненту в сечі чи ділянки патологічно зміненої тканини нирки, що стане «точкою фіксації», недостатністю чи відсутністю інгібіторів кристалізації. З розумінням патогенезу стає можливо роль тих чи інших чисельних факторів літогенезу у тому чи іншому випадку.

Тубулопатії відіграють істотну роль у розвитку СКХ. Порушення процесів реабсорбції в проксимальних і дистальних відділах каналців нефрону впливає на концентрації солей та/або інгібіторів кристалізації в сечі, а також рН, що є однією з умов випадіння тих чи інших кристалів у осад. Найпоширеніші порушення каналцевого транспорту це оксалурія,

аміноацидурия, цистинурия, галактоземія, фруктоземія. Тубулопатії призводять до накопичення речовин, що у майбутньому утворюють кристалічне ядро конкременту [33, 34].

Існують екзо- і ендogenous фактори, які на тлі тубулопатій призводять до літогенезу. До екзогенних відносять особливості харчування, характер клімату і екологію. Так, м'ясна їжа викликає окислення сечі, рослинна і молочна – лужну реакцію сечі. Утворення уролітів провокують надлишок в раціоні консервів, сублімованих продуктів, дефіцит вітамінів А і С, надлишок вітаміну D [35, 36]. Підвищена температура і вологість повітря, мінералізація питної води також впливають на формування уролітів. Наприклад, посилене потовиділення і зневоднення в умовах жаркого клімату збільшує концентрацію солей в сечі і призводить до їх кристалізації [37].

До ендogenous факторів відносять порушення відтоку сечі, наявність інфекцій, хронічного запального процесу в нирці, сторонні тіла, травми сечовидільної системи [38], що можуть призводити до збільшення часу проходження сечі, а також підвищенню концентрації органічних компонентів, які будуть слугувати матриксом каменю. Крім того, розвиток СКХ можуть провокувати хвороби, що вимагають тривалого постільного режиму.

Особливу роль серед ендogenous факторів, що призводять до СКХ, грає гіперфункція паращитовидних залоз – первинний і вторинний гіперпаратиреоз [39, 40]. При гіперпаратиреозі спостерігається виражена дистрофія проксимальних звивистих каналців нефрона через токсичний впливу на них. Це супроводжується збільшенням вмісту нейтральних мукополісахаридів в крові і сечі, з яких в подальшому можуть утворитися циліндри, потенційно є ядром для формування конкременту в сечовидільній системі.

За етіологічним принципом камені нирок поділяються на інфекційні та неінфекційні, внаслідок генетичних дефектів або ж таких, що внаслідок прийому ліків (табл. 1.2).

Композиція каменю теж може залежати від статі. Так, у дослідженні Wang S. et al. [41] у чоловіків частіше ніж у жінок спостерігались камені оксалату кальцію та сечової кислоти, одночасно у чоловіків було більше випадків з більшим індексом маси тіла ІМТ, гіперурикемією та ожирінням. Поширеність інфекційних каменів серед жінок у цьому ж дослідженні була вдвічі вищою, ніж у чоловіків (17,22% проти 8,27%).

Таблиця 1.2

**Класифікація каменів за етіологією
(за даними Європейської Асоціації Урологів [16])**

Неінфекційні камені		
Оксалати кальцію	Фосфати кальцію	Сечова кислота
Інфекційні камені		
Фосфат магнію та амонію	Апатит	Урат амонію
Генетичні причини		
Цистин	Ксантин	2,8-дігідроксіаденін
Медикаментозні камені		
Кристали власне лікарських засобів (ЛЗ)	Кристали внаслідок змінення властивостей сечі ліками	

Вважається, що чоловіки мають тенденцію споживати більше тваринного м'яса та білків, таким чином розвиваючи перенасичення оксалату кальцію та сечової кислоти в сечі [42], а жінки піддаються більш високому ризику розвитку інфекцій сечових шляхів (ІСШ), що, у свою чергу, підвищить рН сечі та сприятиме зростанню організмів, що містять уреазу [43].

Існує багато хвороб та патологічних станів, що підвищують ризики сечокам'яної хвороби або ж можуть бути її причиною. Загальними факторами, що дають високий ризик каменеутворення та рецидивування є розвиток СКХ в ранньому віці (особливо у дітей і підлітків), обтяжений сімейний анамнез за СКХ, наявність брушиту в складі каменів (гідрогенфосфат кальцію; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$), наявність сечової кислоти і урату в складі каменів, а також інфекційні камені.

Окремі захворювання, пов'язані з розвитком СКХ, а саме: гіперпаратиреоз, метаболічний синдром, полікістозна хвороба нирок, нефрокальциноз, захворювання і патологічні стани шлунково-кишкового тракту (єюноілеальний обхідний анастомоз, резекція кишечника, хвороба крона, мальабсорбція, кишкова гіпероксалурія після деривації сечі), саркоїдоз, пошкодження спинного мозку, нейрогенний сечовий міхур [44, 45, 46].

Генетичні причини СКХ включають у себе цистинурію (типи А, В, АВ), первинну гіпероксалурію (ПГ), нирковий каналцевий ацидоз (НкА) 1-го типу, 2,8-дігідроксіаденінурію, ксантинурію, синдром Леша–Нихена, муковісцидоз [47, 48].

До лікарських засобів, що сприяють каменеутворенню відносяться петльові діуретики, ацетазоламід, топірамат, зонісамід, проносні (при зловживанні), трисилікат магнію, ципрофлоксацин, сульфаніламідні препарати, триамтерен, індинавір, гвайфенезин/ефедрин [49].

Каменеутворенню можуть сприяти також анатомічні та уродинамічні порушення, такі як медулярна губчаста нирка (тубулярна ектазія), обструкція чашково-сечоводного сегменту, дивертикул чашки, кіста чашки, стріктури сечоводу, міхурово-сечовідно-нирковий рефлюкс, підковоподібна нирка, уретероцеле.

Хвороби цивілізації, такі як артеріальна гіпертензія та ожиріння теж є факторами розвитку СКХ. Особи, які проживають у країнах із західним та вестернізованим способом життя, ймовірно, дотримуються енергетично

багатих дієт із високим вмістом солі, що призводить до високого ІМТ та підвищеного виділення з сечею літогенних речовин, що сприяє розвитку ідіопатичної сечокам'яної хвороби [50]. Високий ІМТ вважається причиною сечокам'яної хвороби як серед чоловіків, так і серед жінок [41].

Пацієнти з високим ІМТ виділяють із сечею більше натрію, оксалату, сечової кислоти та фосфору; вони також мають нижчий рН сечі. Екологічне становище теж є фактором, що впливає на розвиток СКХ. Дослідження Non TI et al. [51] показало, що частота каменів у нирках та сечоводах позитивно корелювала з рівнем забрудненості повітря твердими частинками з діаметром до 2,5 мкм та окисем вуглецю (СО). Рівні твердих частинок $\leq 2,5$ мкм (0,05 і 0,07% на 10 мкг/м³) і СО (2,05 і 2,25% на 0,1 ppm) створювали найвищий підвищений ризик каменів у сечоводі та нирках.

Таким чином ще раз потрібно підкреслили поліетіологічність СКХ, різноманітність мінерального складу конкрементів, складний патогенез, що призводить до утворення каменів шляхом вільного росту або з фіксованою точкою при змінах навіть одного компонента у фізіологічно збалансованій системі фільтрації/реабсорбції/секреції та пасажу сечі.

1.3. Клінічні симптоми та діагностика

Клінічна картина сечокам'яної хвороби може довгий час асимптоматичною доки конкремент, що утворився у чашечках не мігрує до сечоводу і не призведе до порушень відтоку сечі. Класичним проявом каменів у нирках є гострий, колікоподібний біль у боці, що іррадіює в пах. Коли камінь спускається в сечовід, біль може локалізуватися в області живота над каменем і іррадіювати в гонади. Перитонеальні ознаки відсутні. Коли камінь наближається до сечовідно-міхурового з'єднання, характерними є біль у нижньому квадранті, що іррадіює в кінчик уретри, позиви до сечовипускання та часте сечовипускання, а також дизурія, що імітує симптоми бактеріального циститу. Об'єктивне обстеження зазвичай

показує, що пацієнт часто звивається, намагаючись знайти зручне положення. Може спостерігатися болючість реберно-хребцевого кута або нижнього квадранта. Макро- або мікрогематурія виникає приблизно у 90 відсотків пацієнтів; однак відсутність гематурії не виключає наявності каменів. Через спільну вісцеральну іннервацію ниркової капсули та кишечника розтягнення ниркової капсули може викликати нудоту та блювання. Таким чином, гостра ниркова колька може імітувати гострі захворювання черевної порожнини або органів малого тазу [52].

Окрім класичного перебігу СКХ можливий також асимптомний, коли конкремент виявляється при регулярному медичному огляді, або з приводу інших медичних причин. Повідомлялося про випадки безсимптомних каменів у нирках приблизно у 10% обстежених популяцій. В одній оцінці трохи більше 5000 пацієнтів, які проходили скринінгову комп'ютерну томографію (КТ) колонографію, безсимптомні сечові камені були виявлені у 7,8% пацієнтів із середнім розміром 3 мм і в середньому двома каменями на пацієнта [53].

За даними Noh TI et al. [54] 6,4% каменів сечоводу мають безсимптомний перебіг, однак при цьому і розміри більші за «симптоматичні камені» (11,4 мм проти 9,6 мм, $p = 0,003$), частіше присутні у верхньому відділі сечоводу (62,7% проти 48,0%, $p = 0,04$), і частіше пов'язаний із гідронефрозом високого ступеня (32,8% проти 12,3%, $p < 0,001$). Також було встановлено, що безсимптомні камені призводять до необоротного зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), так передопераційна рШКФ становила $77,37 \pm 23,54$ мл/хв/1,73 м² та $78,17 \pm 28,25$ для безсимптомних та симптоматичних каменів відповідно, але через 12 місяців цей показник становив відповідно $76,71 \pm 24,21$ для безсимптомних та $89,50 \pm 26,01$ для симптоматичних каменів.

Існує проспективне дослідження, яке підтверджує щорічне спостереження за безсимптомними каменями нижньої чашечки < 10 мм [55]. При виявленні каменеутворення інтервал спостереження слід скоротити.

Втручання рекомендовано при зростанні каменів > 5 мм. У систематичному огляді пацієнтів із безсимптомними каменями в нирках під час активного спостереження частота спонтанного проходження каменів коливалася від 3-29 %, розвитку симптомів від 7-77 %, зростання каменів від 5-66 %, хірургічного втручання від 7-26 %, відповідний ризик симптоматичних епізодів коливався від 0-59,4 %.

Найбільш відповідний метод візуалізації визначається клінічною ситуацією, яка різниться залежно від того, підозрюються каміні нирок чи сечоводів. Способом діагностики, який зазвичай застосовують у першу чергу, є ультразвунографічне дослідження (УЗД), яке є економічним, відтворюваним та безпечним завдяки відсутності іонізуючого випромінювання. УЗД дозволяє виявити камені в ниркових чашках, мисці, мисково-сечоводному з'єднанні, а також діагностувати розширення верхніх сечових шляхів [56].

УЗД є цінним початковим методом візуалізації, особливо для тих, хто часто стикається з камінням і має підвищений ризик опромінення, наприклад, діти та вагітні жінки. Знижена чутливість і специфічність порівняно з комп'ютерною томографією є основними недоліками УЗД для діагностики сечокам'яної хвороби. Інші обмеження УЗД включають неточну оцінку розміру каменю та обмежену виявленість у пацієнтів з високим ІМТ [57].

Ультрасонографічне дослідження має чутливість 45% та специфічність 94% щодо виявлення каменів у сечоводі, а також чутливість 45% та специфічність 88% для каменів у нирках [58, 59]. При виявленні та застосуванні консервативної терапії у пацієнтів із каменями у дистальному сечоводі УЗД є відмінною альтернативою КТ для подальшого обстеження. У рамках проспективного дослідження були вивчені особи, у яких вихідна КТ показала наявність каменю у дистальному сечоводі, і додатково проводились УЗД, рентгенограма або їх поєднання. Результати показали, що УЗД має високу специфічність на рівні 99,1% та чутливість 94,3% для

виявлення зтяжних каменів. Порівняно з КТ, УЗД в поєднанні з урографією забезпечує адекватну чутливість та специфічність при меншому випромінюванні [60].

Чутливість та специфічність екскреторної урографії (ЕУ) коливаються в діапазоні 44-77% [61]. Виконання рентгенографії нирок, сечоводів та сечового міхура не рекомендується у випадку застосування мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) [62, 63]. Однак цей метод корисний для розрізнення рентгеноконтрастних та нерентгеноконтрастних каменів і може використовуватися для порівняння під час подальшого спостереження.

Комп'ютерна томографія (КТ) без застосування контрасту стала стандартом для діагностики у випадку нападу гострого болю у боці та витіснила екскреторну урографію. КТ без контрастування дозволяє визначити діаметр та щільність каменя. При оцінці пацієнтів з підозрою на гострий сечокам'яний процес МСКТ є значно точнішим порівняно з екскреторною урографією або УЗД [64, 65]. Крім того, КТ без контрастування здатна виявити уратні та ксантинові камені, які можуть бути прозорими при традиційній урографії, але не індивідуальні камені [66].

Також КТ без використання контрасту може розпізнати його внутрішню структуру, відстань до нього від шкіри, а також анатомічні особливості навколишніх тканин [67]. Це має значення при виборі методу лікування. Однією з переваг комп'ютерної томографії є можливість виявити підсумкові ознаки блокування, такі як калікопієлоектазія, уретерогідронефроз або набряк оболонки нирки. Крім цього, КТ дозволяє оцінити вроджені патології сечоводів і новоутворення у нирках або сечовому міхурі. Двоенергетична комп'ютерна томографія (Dual-energy computed tomography, DECT) відзначається унікальною здатністю розрізняти склад каменів, що допомагає передбачити ефективність екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ) для різних типів каменів.

Комп'ютерна томографія залишається найефективнішим методом для виявлення залишкових кам'яних фрагментів та оцінки ускладнень після лікування [68]. Проте важливо зазначити, що без контрасту не можна отримати інформацію про функцію нирок і анатомію сечовивідних шляхів, і це супроводжується підвищеною дозою опромінення [69, 70]. Дослідження показали, що у пацієнтів із індексом маси тіла менше 30 низькодозова КТ має високу чутливість у виявленні каменів у сечоводі менше 3 мм – 86 %, для каменів більше 3 мм чутливість сягає 100 % [71]. Мета-аналіз проспективних досліджень свідчить, що низькодозова КТ є ефективним методом для діагностики сечокам'яної хвороби, зі загальною чутливістю 93,1% і високою специфічністю 96,6% [72].

У випадку невідкладних ситуацій з сечокам'яною хворобою, крім візуалізації, важливо провести звільнене біохімічне аналізування сечі та крові. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU) [16], це включає в себе вимірювання рівня еритроцитів, лейкоцитів, рН сечі, а також мікроскопічний аналіз осаду сечі і бактеріологічні дослідження; загальний клінічний аналіз крові; біохімічний аналіз крові, включаючи вимірювання рівнів креатиніну, сечової кислоти, іонізованого кальцію, натрію, калію та С-реактивного білка; коагулограму; та аналіз складу сечових каменів.

Необхідно проводити аналіз складу сечових каменів у всіх осіб, які вперше стикаються з цією проблемою. Повторний аналіз необхідний у таких випадках: якщо камінь повторно утворюється при застосуванні медикаментозної профілактики, якщо відбувається рецидив після інтервенційної терапії з повним видаленням каменю і його фрагментів, а також у випадках пізнього рецидиву після тривалого періоду відсутності каменів [73].

Основні методи аналізу включають інфрачервону спектроскопію (ІЧС) [74] або рентгенівську дифракцію (РД) [75]. Альтернативним методом є

поляризаційна мікроскопія, яка дає аналогічні результати. Зазвичай хімічний аналіз (мокра хімія) вважається застарілим методом [76].

1.4. Методи лікування СКХ

Лікування сечокам'яної хвороби включає два основних етапи. Перший - це подолання гострого стану, коли розвивається ниркова коліка. Другий - досягнення стану «*stone free*», коли всі конкременти та їх фрагменти виводяться з організму.

Для пацієнтів із гострими нападами ниркової коліки нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та парацетамол є ефективними засобами знеболення, і вони показують кращі результати, ніж опіоїди [77]. Використання спазмолітиків разом із НПЗП не додає значущого поліпшення контролю за болем. Пацієнти, які приймають НПЗП, менше схильні до потреби в подальшому застосуванні знеболювальних препаратів у найближчій перспективі.

Слід мати на увазі, що деякі НПЗП, такі як диклофенак та ібупрофен, можуть збільшувати ризик серцево-судинних подій. Диклофенак не рекомендований для пацієнтів із застійною серцевою недостатністю (II-IV клас Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), ішемічною хворобою серця або захворюваннями периферичних артерій і цереброваскулярними захворюваннями. Для пацієнтів із великими ризиковими факторами для серцево-судинних подій слід призначати диклофенак лише після обґрунтованого вивчення.

Опіоїди пов'язані з високим ризиком блювання в порівнянні з НПЗП і часто потребують подальшого знеболення [78, 79]. Спільне застосування опіоїдів і НПЗП може підсилити аналгетичний ефект в порівнянні із використанням опіоїдів окремо [80].

Видалення обструкції є другим етапом лікування ниркової коліки, особливо, коли розвивається анурія або є підозра на інфекцію сечових

шляхів. Зараз існують два можливих методи термінової декомпресії сечових шляхів: встановлення постійного сечоводного стента або черезшкірне розміщення нефростомічного дренажу [81]. Докази на користь черезшкірної нефростомії порівняно з ретроградним стентуванням є обмеженими. Немає переконливих доказів того, що стентування сечоводу призводить до більшої кількості ускладнень, ніж черезшкірна нефростомія [16].

Досягнення стану "stone free" може бути досягнуте різними методами, такими як медикаментозна експульсивна (літокінетична) терапія (МЕТ), хемоліз (як черезшкірний, так і оральний), екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія (ЕУХЛ), а також контактна литотрипсія, включаючи ретроградну та антеградну уретеролітотрипсію (УЛТ) та перкутанну нефролітотрипсію (ПНЛ).

Існують обмежені дані про те, які камені можуть спонтанно вийти в залежності від їх розміру. Загалом приймається, що 95% каменів розміром до 4 мм можуть вийти самостійно протягом 40 днів. Проте неможливо точно визначити граничний розмір для каменів, які можуть вийти спонтанно, на підставі наявних даних. Деякі звіти свідчать про спонтанне виведення каменів в 49% випадків для верхнього відділу сечоводу, 58% - для середнього відділу сечоводу та 68% - для дистального відділу сечоводу. З урахуванням розміру каменів, близько 75% каменів менше 5 мм та 62% каменів більше 5 мм виходять самостійно, і цей процес зазвичай займає приблизно 17 днів (діапазон від 6 до 29 днів). Варіабельність в спонтанному виведенні каменів пов'язана з їх розміром і може відрізнятися в різних пацієнтів [82].

Згідно з результатами декількох мета-аналізів на основі даних клінічних досліджень, статевий акт може сприяти полегшенню виведення каменів у чоловіків із дистальними каменями сечоводу та порівнюється за ефективністю з медикаментозною експульсивною терапією (МЕТ) [83, 84].

Для лікування каменів у сечоводах використовуються кілька класів лікарських препаратів, таких як α -блокатори, інгібітори кальцієвих каналів і

інгібітори фосфодіестерази типу 5 (PDEI-5) [85]. MET діє ефективно для пацієнтів із сечокам'яною хворобою, які піддаються консервативному лікуванню. Особливо вона корисна для тих, у кого є камінь дистального сечовода розміром більше 5 мм. Проте немає достатньо даних, щоб підтвердити, що використання PDEI-5 або кортикостероїдів разом з α -блокаторами є ефективним способом.

Сечові камені, які складаються з сечової кислоти, але не є каменями уратів натрію чи амонію, можуть бути розчинені за допомогою перорального хемолізу. Попередній аналіз каменю може надати інформацію про його склад. Вимірювання рівня рН сечі та рентгенівські характеристики можуть допомогти визначити тип каменю. Оральний хемоліз базується на лужному зміщенні рівня рН сечі за допомогою цитрату або бікарбонату натрію, щоб досягти значень рН від 7,0 до 7,2. Хемоліз більш ефективний при більш високому рівні рН, але це може сприяти утворенню каменів з кальцієвого фосфату. Пацієнти повинні контролювати рівень рН сечі і відповідно коригувати дозу підлужних препаратів. Важливо відзначити, що не існує великої кількості доказів, що підтверджують ефективність цього методу лікування, який використовується у світі протягом багатьох років [86].

У випадках, коли сечова кислота веде до обструкції сечоводу, пероральний хемоліз може супроводжуватися дренажем сечі. Комбінація лужного зміщення разом з прийомом тамсулозину може збільшити ймовірність спонтанного виведення сечокислих каменів дистального сечовода, як показано в одному клінічному дослідженні для каменів розміром більше 5 мм [87].

З практичних міркувань, черезшкірний хіміоліз зараз рідко використовується. Черезшкірний іригаційний хіміоліз може бути розглянутий як варіант для лікування інфекційних каменів та, в теорії, для каменів, які складаються з сечової кислоти. Для розчинення струвітних

каменів може бути використаний розчин Suby's G (10% геміацидрин; рН 3,5-4) [88].

Показаннями для активного хірургічного, ендоскопічного або неінвазивного видалення каменів у сечоводах включають [89]:

- камені з низькою ймовірністю самовільного відходження;
- постійний біль, який не полегшується адекватним знеболенням;
- стійка обструкція сечовода;
- ниркова недостатність, особливо в разі двосторонньої обструкції або коли існує лише одна нирка.

Починаючи з початку 1980-х років, екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія (ЕУХЛ) стала безпечним і широко використовуваним методом лікування більшості каменів, розташованих в нирках та сечоводах. ЕУХЛ є неінвазивним, має низький ризик ускладнень і не вимагає загальної анестезії. За сучасними даними, ЕУХЛ ефективна для видалення каменів діаметром ≤ 10 мм через 3 місяці, приблизно в 63-74% випадків. Однак для каменів розміром більше 10 мм, показники ефективності за тим же періодом часу нижчі: 23-56% для каменів 11-20 мм і 14-33% для каменів 21-30 мм. Якщо камінь не виводиться, може знадобитися додаткове лікування, таке як повторна ЕУХЛ або більш інвазивні методи. Після проведення ЕУХЛ, можуть залишатися невеликі залишкові фрагменти каменів у нирках, що можуть сприяти повторному утворенню каменів з часом (20% ризик протягом 5 років) [90].

Незважаючи на широке застосування ЕУХЛ, існують дискусії стосовно його ефективності та оптимальної частоти ударної хвилі (УХ) для досягнення стану без каменів [91]. Дослідження, проведені *in vitro* і на тваринах, показали, що швидкість введення УХ впливає на розпад каменів, і сповільнення швидкості до менше ніж 120 УХ/хв може покращити їх розщеплення. Застосування ЕУХЛ у лікуванні сечокам'яної хвороби завжди супроводжується важливим питанням – як досягти найвищого рівня успіху,

зберігаючи мінімальну кількість ускладнень. Багато досліджень показали, що фактори, такі як розмір і розташування сечового каменю, тип літотриптора та навички оператора, впливають на результати лікування ЕУХЛ. Крім того, для максимізації ефективності та успішності ЕУХЛ проводяться дослідження щодо впливу модифікації контрольованих факторів, таких як частота УХ, максимальна швидкість збільшення напруги та загальна кількість ударів. Загалом, зміна цих параметрів, ймовірно, розкриває обернену залежність між ефективністю ЕУХЛ та появою ускладнень, в залежності від ступеня зміни.

Починаючи з часів впровадження ЕУХЛ, найпоширенішою частотою УХ була 120 УХ/хв. Однак експерименти, проведені *in vivo* та *in vitro*, а також клінічні дослідження, вказують на те, що зниження частоти УХ призводить до покращення фрагментації каменів [92]. Наприклад, дослідження, в яких ЕУХЛ проводилася з частотою 60 УХ/хв, показали кращі результати порівняно з частотою 120 УХ/хв. Однією з можливих пояснень цього ефекту є те, що висока частота сприяє утворенню багато кавітаційних бульбашок та створює хмару бульбашок, які діють як бар'єр для передачі УХ-енергії, що зменшує ефективність фрагментації каменю.

Незважаючи на те, що низькочастотна ЕУХЛ ефективніша, вона вимагає більше часу для проведення. Крім того, у різних країнах та регіонах світу підходи до ЕУХЛ відрізняються, і економічні аспекти доставки УХ також мають значення через меншу продуктивність. Тому деякі дослідники зацікавлені у використанні середньочастотної ЕУХЛ.

Дослідження не виявили різниці в результатах лікування між частотами УХ 90/хв і 60/хв, але частоту УХ 90/хв вважають оптимальною через скорочений час процедури [92]. Рівень ускладнень, як важливий показник успішності, залишається таким самим важливим, як і рівень ефективності. Зниження частоти УХ може зменшити ризик випадкових пошкоджень навколишніх тканин за рахунок меншої кількості поштовхів, а

водночас виявляється більш ефективним у розкритті каменів через змінену динаміку кавітаційних бульбашок.

Кількість ударних хвиль, які можна використовувати на кожному сеансі, залежить від типу літотриптера та потужності ударної хвилі. Немає єдиної думки щодо максимальної кількості ударних хвиль. Початкове використання ЕУХЛ на низькому рівні енергії з подальшим збільшенням потужності (і послідовності ЕУХЛ) може сприяти вазоконстрикції під час лікування, що запобігає пошкодженню нирок. [93]

МЕТ успішно застосовується після ЕУХЛ для сечоводних або ниркових каменів як допоміжний засіб для прискорення експульсії та збільшення частоти стану stone free. Мета-аналіз, присвячений ефективності МЕТ після ЕУХЛ показав, що зменшення часу, до виходу каменя, інтенсивності болю, частоти утворення кам'яної доріжки та скорочення потреби у додаткових процедурах найбільш виражене було за рахунок α -блокаторів. При цьому швидкість вигнання не корелювала з типом α -блокатора, діаметром і розташуванням каменя [94].

Існує кілька протипоказань до застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ), включаючи такі: вагітність, оскільки це може мати потенційний вплив на розвиток плоду; порушення згортання крові, що вимагає коригування щонайменше за 24 години перед процедурою і протягом 48 годин після неї; неконтрольовані ішемічні серцеві захворювання; важкі аномалії розвитку скелета і виражене ожиріння, які ускладнюють доступ до каменя; артеріальна аневризма в районі, де знаходиться камінь; анатомічна обструкція, що розташована дистальніше від каменя [95].

Ендоскопічна уретеро- або уретеронефролітотрипсія, а також перкутанна нефролітотрипсія є більш інвазивними методами, ніж ЕУХЛ. Вони вимагають загальної анестезії і мають більший ризик ускладнень. У англійській літературі існують схожі поняття, які відповідають вітчизняним термінам «ендоскопічна уретеро- або

уретеронефролітотрипсія» (УЛТ). Наприклад, «уретероскопія» (УРС) включає як діагностичні, так і лікувальні процедури, використовуючи уретероскоп як інструмент. Також використовується термін «ретроградна інтратренальна хірургія» (РІРХ), який охоплює не тільки ендоскопічні втручання, пов'язані з лікуванням сечокам'яної хвороби, але і такі як видалення пухлин.

Практика гнучкої уретероскопії виникла випадково. У 1912 році Х'ю Хемптон Янг став першим урологом, який провів педіатричний цистоскоп в значно розширеному сечоводі дитини з клапанами задньої уретри. Завдяки розширенню сечоводу Янг зміг ввести цистоскоп на рівень ниркової миски, і це було першим в ендоскопічному огляді внутрішньониркової збірної системи [96].

У 1964 році Маршалл розповів про перше використання нового типу гнучкого ендоскопа в урології. Він ввів його через відкриту уретеротомію до рівня ниркової миски, що представляло собою перший випадок гнучкої УРС. Згодом його колеги, Макговерн і Вальзак, здійснили першу трансуретральну гнучку УРС, проходячи через той самий гнучкий ендоскоп 9-Fr для перевірки сечоводу. Подальший розвиток оптики та механіки суттєво покращив конструкцію гнучких уретероскопів [15].

Останнім часом зусилля були спрямовані на вдосконалення можливостей візуалізації гнучкого уретероскопа. Було представлено цифрові ендоскопи, які включають оптичний чіп (комплементарний металооксидний напівпровідник [complementary metal oxide semiconductor, CMOS] або пристрій із зарядовим зв'язком [charge-coupled device, CCD]) на кінці. Хоча початкове покоління цих чіпів було досить великим, подальші вдосконалення зменшили їх розмір, щоб їх можна було застосовувати в гнучких уретероскопах. Переваги, пов'язані з технологією мініатюрних оптичних чіпів, включають покращені оптичні характеристики, усунення проблем із фокусуванням і балансом білого, а також зменшення втому хірурга, оскільки не потрібні громіздкі проксимальні камери та шнури

освітлення. Програмне забезпечення для обробки зображень також підтримує можливість цифрового масштабування. Порівнюючи цифровий гнучкий УРС зі звичайним фібр оптичним гнучким УРС, дослідники відзначили, що цифрові пристрої мають кращі характеристики зображення. Однак слід визнати недоліки цифрового пристрою: цифрові уретероскопи мають більший діаметр, ніж їхні фібр оптичні аналоги, а також технологія є дорожчою [97].

Сучасні методи інтракорпоральної літотрипсії надають урологам різні способи ефективного подрібнення каменів в залежності від типу використаного ендоскопа (жорсткий або гнучкий), а також розташування та доступності каменя.

Технологічні вдосконалення, такі як мініатюрні ендоскопи, поліпшені активні обертові механізми, вдосконалена візуалізація та інструменти, а також впровадження одноразових інструментів, призвели до зростання популярності уретерореноскопічної літотрипсії для лікування каменів у нирках та сечоводі. Додатково, використання волокон малого діаметру дозволяє лікарям отримати доступ до всіх частин сечоводу та чашково-мискової системи (ЧМС). В систематичному огляді, який оцінював лікування каменів у нирках розміром більше 2 см, була зафіксована кумулятивна частота повного видалення каменя на рівні 91%. У середньому пацієнти потребували 1,45 втручань. Частота ускладнень рівня Clavien III (детальніше див. розділ 1.6 "Ускладнення СКХ") склала 4,5% [98].

Головною метою ендouroлогічної операції є повне видалення каменів. Підходом "роздробити і піти" (або "dust and go") можна користуватися лише при наявності великих каменів у нирці [99].

Серед різних методів інтракорпоральної літотрипсії, гольмієва система вважається найбільш ефективною і вважається "золотим стандартом" як для жорсткого, так і для гнучкого уретерореноскопу, оскільки вона ефективна при будь-якому типі каменів. В порівнянні з лазерами низької потужності, лазери високої потужності скорочують час

проведення процедури, хоча клінічні результати є приблизно однаковими [100].

Пневматичні та ультразвукові літотриптери демонструють високу ефективність при використанні жорсткого уретерореноскопу [101]. Проте, проблемою залишається міграція каменя в нирку, і для її запобігання можна використовувати спеціальні інструменти, розташовані ближче до каменю. Мета MET після літотрипсії гольмієвим лазером полягає в підвищенні частоти повного видалення каменю та зменшенні ризику розвитку ниркової коліки [102].

Незважаючи на те, що в даний час стентування перед УЛТ не обов'язкове, попереднє стентування полегшує проведення УЛТ та підвищує показники повного видалення ниркових каменів [103]. У рандомізованих проспективних дослідженнях показано, що обов'язкове стентування після неускладненої УЛТ (з повним видаленням каменів) не потрібно; стентування підвищує травматичність втручання. Замість стенту можна встановлювати сечоводовий катетер на невеликий час (один день), з аналогічними результатами [104].

Стент слід встановлювати пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку ускладнень (при травмі сечоводу, резидуальних фрагментах, кровотечі, перфорації, ІМВП та вагітності) та у всіх сумнівних випадках, щоб уникнути стресових невідкладних ситуацій. Оптимальна тривалість стентування невідома. Більшість урологів вважають за краще встановлювати його після УЛТ на один-два тижні; α -блокатори зменшують неприємну симптоматику, пов'язану зі стентуванням, та покращують його переносимість [105].

УЛТ, як і ЕУХЛ розглядаються як варіанти лікування першої лінії внутрішньониркових або проксимальних каменів сечоводу <20 мм. Проте УЛТ асоціюється з вищим рівнем успішності однієї процедури та нижчим рівнем повторного лікування порівняно з ударно-хвильовою літотрипсією. Крім загальних проблем, наприклад із загальною анестезією або

нелікованими ІСШ, УЛТ можна виконувати всім пацієнтам без будь-яких конкретних протипоказань.

В даний час перкутанна нефролітотрипсія (ПНЛ) залишається стандартом лікування крупних каменів нирок. Доступні різні жорсткі і гнучкі нефроскопи, і вибір переважно залежить від вподобань та умінь уролога. Стандартний розмір доступу становить 24–30 Ch. Кожухи меншого розміру (< 18 Ch) були розроблені для дітей, однак їх застосування у дорослих стає все більш популярним через зручність та меншу травматичність [106].

ПНЛ є найбільш інвазивним варіантом лікування та пов'язаний з вищим ризиком ускладнень, саме тому в цьому випадку потрібно ретельно ставитись до протипоказань, до яких відносяться прийом антикоагулянтної терапії, вагітність, наявна ІСШ, доброякісна пухлина на шляху доступу до каменю або взагалі злоякісна пухлина нирки.

При проведенні ПНЛ зазвичай використовуються ультразвукові або пневматичні літотриптери. Однак лазерна літотрипсія дозволяє виконувати інструменти меншого діаметру, а також знизити ризик міграції каменю у порівнянні з пневматичною літотрипсією [107]. Гнучкі ендоскопи вимагають згинання лазерного волокна дроблення і стандартом вважається гольмієвий лазер, як і для УЛТ.

У разі ПНЛ, УЗД або КТ нирки та навколишніх структур дають інформацію про органи, розташовані на передбачуваному шляху доступу до ЧМС (наприклад, селезінці, печінці, товстому кишечнику, плеврі, легені).

Обидва положення пацієнта при ПНЛ, на животі та на спині, однаково безпечні. Положення на животі дає більше варіантів для пункції і є кращим при здійсненні доступу до верхньої чашки або кількох доступах [108]. З іншого боку, в положенні на спині можна одночасно здійснити ретроградний доступ до чашково-мискої системи, використовуючи гнучкий уретероскоп [109]. Комбінація ПНЛ та УРС може бути хорошою

альтернативою для лікування складних ниркових каменів порівняно зі стандартною ПНЛ [110].

Хоча флюороскопія є найпоширенішим інтраопераційним методом візуалізації, використання УЗД зменшує радіаційне навантаження [111]. Розширення черезшкірного доступу здійснюється за допомогою металевих телескопічних бужів, одиночних (покрокових) дилататорів або балонного дилататора. Хоча в дослідженнях показано, що одноетапна дилатація нефростомічного ходу не поступається ефективності іншим методам, відмінності в результатах швидше пов'язані з досвідом хірурга, ніж з технікою.

Мета-аналіз найбільш часто використовуваних методів розширення тракту припустив, що одноетапна дилатація дозволить скоротити оперативний час і зменшити частоту ускладнень, включаючи втрату гемоглобіну та швидкість переливання [112].

Декілька мета-аналізів мікроПНЛ (12-22 F) порівняно зі стандартною ПНЛ (> 22 F) виявили, що обидва методи дозволяють отримати подібну частоту досягнення стану *stone free*. Пацієнти, які отримували лікування мікроПНЛ, мали знижену крововтрату та частоту переливань, а також скоротили час перебування в лікарні без істотної різниці в загальній частоті ускладнень [113].

Питання встановлення нефростомічної трубки після проведення процедури ПНЛ визначається рядом факторів, таких як наявність залишкових фрагментів каменів, ймовірність необхідності повторного обстеження, ризику післяопераційної кровотечі, екстравазації сечі в позанирковий простір, обструкції сечоводу, потенційної стійкої бактеріурії внаслідок інфікованих каменів, наявність єдиної нирки, геморагічних ускладнень, можливий плановий хемолітичний розпад через шкіру.

ПНЛ призводить до найвищих показників очищення каменів, які наближаються до 100% для каменів ≤ 10 мм, 93% для каменів 11–20 мм і 86% для каменів 21–30 мм [15]. ПНЛ має кращий показник елімінації

каменів, ніж ЕУХЛ через 3 місяці (відносний ризик (ВР) 0,39, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,27–0,56), тоді як уретеролітотрипсія, здається, має подібні показники відсутності каменів до ЕЕУХЛ (ВР 0,91, 95% ДІ 0,64–1,30).

Порівняльний мета-аналіз [114] ефективності ЕУХЛ, ПНЛ та ретроградної уретеронефролітотрипсії показав, що успіх лікування через три місяці був значно вищим у групі ПНЛ порівняно з групою ЕУХЛ (3 дослідження, 201 учасник: ВР 0,46, 95% ДІ від 0,35 до 0,62). Повторне лікування (1 дослідження, 122 учасники: ВР 1,81, 95% ДІ від 0,66 до 4,99) і використання допоміжних процедур (2 дослідження, 184 учасники: ВР 9,06, 95% ДІ від 1,20 до 68,64) було значно збільшено в групі ЕУХЛ порівняно з ПНЛ. Коефіцієнт ефективності (EQ; використовується для оцінки ефективності процедур) вище для ПНЛ, ніж ЕУХЛ; однак EQ зменшувався, коли розмір каменю збільшувався. Тривалість лікування (36,00 хв, 95% ДІ - 54,10 до -17,90) і перебування в лікарні (1 дослідження, 49 учасників: MD - 3,30 днів, 95% ДІ -5,45 до -1,15) були значно коротшими в групі ЕУХЛ.

Різниця у ефективності між УЛТ та ПНЛ вже не настільки виражена, як між ЕУХЛ та ПНЛ. У дослідженні Juan et al. [115] показано, що частота стану stone free для групи міні-ПНЛ склав 89,5%, а для групи УЛТ – 81,1%; однак різниця не була статистично значущою ($p = 0,304$). Середній час операції був значно довший у групі міні-ПНЛ, ніж у групі УЛТ (87,8 проти 69,8 хв, $p < 0,001$). Тривалість госпіталізації була більшою у групі міні-ПНЛ, ніж у групі УЛТ (2,5 проти 1,3 днів, $p < 0,001$). Незважаючи на те, що частота періопераційних ускладнень була вищою у групі міні-ПНЛ (23,7%) порівняно з групою УЛТ (13,5%), ця різниця не була статистично значущою ($p = 0,258$).

Велике багатоцентрове дослідження значної ефективності порівнювало УЛТ з ЕУХЛ для каменів сечоводу. Якщо виключити пацієнтів, у яких спонтанно елімінувався камінь до лікування, ЕУХЛ не можна вважати не гіршим за УЛТ: лише 12% пацієнтів потребують подальшого втручання після УЛТ порівняно з 26% у групі ЕУХЛ [116]. У

сучасну ендouroлогічну епоху частота ускладнень і захворюваності після УЛТ значно знизилася. Було продемонстровано, що УЛТ є безпечним варіантом для пацієнтів із ожирінням ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$) із порівнянними частотами стану stone free та ускладнень. Однак у пацієнтів із патологічним ожирінням ($IMT > 35 \text{ кг/м}^2$) загальна частота ускладнень подвоюється [117].

Порівняно з ЕУХЛ, УЛТ був пов'язаний зі значно більшою частотою досягнення стану stone free у терміні до чотирьох тижнів, але різниця не була значною через три місяці у включених дослідженнях [118]. Уретероскопія була пов'язана з меншою кількістю повторних процедур і потребою у вторинних процедурах, але з більшою потребою в додаткових процедурах, вищою частотою ускладнень і більш тривалим перебуванням у лікарні. На противагу вищим показникам частотою стану частоти stone free УЛТ, ЕУХЛ асоціюється з нижчою захворюваністю.

Щодо профілактики інфекції після УЛТ та черезшкірного видалення каменів немає чітких доказів. Під час огляду великої бази даних пацієнтів, які перенесли ПНЛ, було виявлено, що у пацієнтів з негативним вихідним посівом сечі антибіотикопрофілактика значно знижувала частоту післяопераційної лихоманки та інших ускладнень. Одноразове введення дози антибіотику перед уретероскопією виявилось достатнім [119].

На підставі мета-аналізу, проведеного Yu et al. [120], розширений курс передопераційних профілактичних антибіотиків перед ПНЛ порівняно з одноразовою дозою перед анестезією значно зменшив післяопераційний сепсис і лихоманку. У РКД, що включало лише пацієнтів із помірним або високим ризиком інфікування (пацієнти з передопераційними стентами/нефростомою або позитивним посівом сечі), семиденний курс передопераційних антибіотиків знизив ризик пост-ПНЛ сепсису втричі порівняно з дводенний курс. У дослідженнях, які не уточнювали ризик популяції пацієнтів, одноразова доза антибіотикопрофілактики, введена під

час індукції, була еквівалентною розширеному передопераційному курсу [121].

Отже, на даний час лікарям доступний широкий арсенал засобів лікування СКХ, але жоден з них не може самотужки задовольнити потреби у лікуванні всіх пацієнтів. Тому перед урологом постає проблема визначення доцільності, ефективності і безпеки призначення того чи іншого варіанту втручання у кожного конкретного пацієнта.

1.5. Вибір оптимального методу втручання

Зважаючи на те, що наявність каменів нирок та сечоводів може бути асимптоматичною, а також враховуючи можливість самостійного відходження каменю, наявність каменю не є показанням до його активного видалення. Показаннями є: наростання каменю; камені у пацієнтів з високим ризиком каменеутворення; обструкція, викликана камінням; інфекція; симптоматичні камені (наприклад, біль або гематурія); камені > 15 мм; камені < 15 мм, якщо спостереження не є вибором; уподобання пацієнта; коморбідність; соціальна ситуація пацієнта (наприклад, професія або подорож); вибір лікування [16].

Ризик симптоматичного епізоду або потреби втручання у пацієнтів з безсимптомними каменями в нирках, здається, становить ~10-25% на рік із сукупною ймовірністю події за п'ять років 48,5% [122]. Проспективне РКД із клінічним спостереженням протягом більше ніж двох років показало відсутність суттєвої різниці між ЕУХЛ та спостереженням при порівнянні безсимптомних чашечних каменів < 15 мм з точки зору частоти стану stone free, симптомів, потреби в додатковому лікуванні, якості життя (ЯЖ), функції нирок, або госпіталізація [123].

Хоча деякі рекомендували профілактику цих каменів для запобігання нирковій коліці, гематурії, інфекції або росту каменів, повідомлялося про суперечливі дані. Протягом майже п'ятирічного періоду спостереження

після SWL показано, що до 25% пацієнтів із малими залишковими фрагментами потребували лікування [124]. Хоча питання про те, чи слід лікувати камені в чашечці, все ще залишається без відповіді, зростання каменів, обструкція *de novo*, супутня інфекція та гострий та/або хронічний біль є показаннями для лікування.

ЕУХЛ, УЛТ та ПНЛ є доступними методами лікування ниркових конкрементів. Хоча на ефективність ПНЛ майже не впливає розмір каменю, частота *stone free* після ЕУХЛ або УЛТ обернено пропорційні розміру каменя. Хоча може знадобитися багаторазове лікування або сеанси, ЕУХЛ досягає хороших показників частоти *stone free* для каменів розміром до 20 мм, за винятком тих, що розташовані на нижньому полюсі.

Ендоурологія вважається альтернативою через меншу потребу в повторних процедурах і, отже, менший час до досягнення стану без каменів. Для каменів > 10 мм міні-ПНЛ (мПНЛ) досягає вищих показників частоти *stone free*, ніж УЛТ (РІРХ) або ЕУХЛ, але несе вищий ризик кровотечі та пов'язаний з більш тривалим перебуванням у лікарні. Камені > 20 мм рекомендують лікувати в першу чергу за допомогою ПНЛ, тому що ЕУХЛ часто вимагає багаторазового лікування та пов'язана з підвищеним ризиком обструкції сечоводу з необхідністю додаткових процедур.

Ретроградна ниркова хірургія не може бути рекомендована як лікування першої лінії для каменів > 20 мм у неускладнених випадках, оскільки частота *stone free* зменшується, і будуть потрібні поетапні процедури [126]. Однак це може бути варіантом першої лінії у пацієнтів, де ПНЛ не є варіантом або протипоказаним, або у окремих пацієнтів. Комбінація ПНЛ та РІРХ може бути хорошою альтернативою для лікування складних ниркових каменів порівняно зі стандартною ПНЛ [110].

Швидкість елімінації каменів після ПНЛ є нижчою для каменів у нижній чашечці, ніж для інших внутрішньониркових локалізацій. Хоча ефективність дезінтеграції ЕУХЛ не обмежена порівняно з іншими місцями, фрагменти часто залишаються в чашечці та викликають повторне утворення

каменів. Частота stone free після ЕУХЛ для обчислень нижнього полюса становить 25-95%. Переважне використання ендоскопічних процедур доцільне при цій локалізації навіть для каменів <1 см

Причини, що можуть завадити успішному лікуванню каменів за допомогою ЕУХЛ наступні: крутий воронково-тазовий кут; довга чашечка; велика відстань шкіра-камінь; вузька воронка; ударно-хвильостійкі камені (моногідрат оксалату кальцію, брушит або цистин). Допоміжні заходи, такі як інверсія, вібрація або гідратація, можуть полегшити очищення каменів [127]. Якщо є негативні предиктори для ЕУХЛ, то вибір ПНЛ чи і РІРХ може бути розумною альтернативою. Ретроградна ниркова хірургія має порівнянну ефективність з ЕУХЛ [128].

Нещодавній клінічний досвід свідчить про вищу частоту stone free РІРХ порівняно з ЕУХЛ, але за рахунок більшої інвазивності. Залежно від навичок оператора, камені до 3 см можуть бути оброблені РІРХ. Однак часто потрібні поетапні процедури. Хоча мПНЛ має найвищий рівень успіху для лікування каменів нижнього полюса до 2 см, це відбувається за рахунок вищого рівня ускладнень і більш тривалого перебування в лікарні [129].

У складних випадках каменів можливими альтернативами є відкриті або лапароскопічні підходи, хоча вони використовуються нечасто. Прогрес у ЕУХЛ та ендouroлогічній хірургії (УЛТ/РІРХ та ПНЛ) значно зменшив показання до відкритої або лапароскопічної хірургії каменів. Існує консенсус, що для більшості складних каменів, включаючи часткові та повні коралоподібні камені, слід підходити в першу чергу з ПНЛ. Крім того, комбінований підхід із ПНЛ та РІРХ також може бути відповідною альтернативою. Однак, якщо черезшкірні доступи не будуть успішними або якщо кілька ендouroлогічних доступів виконано безуспішно; відкрита або лапароскопічна хірургія може бути дійсним варіантом лікування [130].

Кілька досліджень повідомляли про лапароскопічне видалення каменів. Зазвичай ці процедури призначені для особливих випадків. Якщо є досвід, лапароскопічна уретеролітомія може бути виконана для великих

проксимальних каменів сечоводу як альтернатива УЛТ або ЕУХЛ. Ці більш інвазивні процедури дали високі показники частоти stone free і нижчу частоту допоміжних процедур [131].

Лапароскопічна пієлолітотомія може бути запропонована для одиночних каменів > 2 см, розташованих у нирковій мисці, як альтернатива ПНЛ. Крім того, у деяких випадках із екстраренальною та розширеною мискою заочеревинну лапароскопічну пієлолітотомію (ЗЛП) можна розглядати як альтернативне лікування коралоподібних конкрементів [132].

Кілька досліджень з обмеженою кількістю пацієнтів повідомили про використання роботизованої хірургії для лікування сечових каменів [133]. Відкриту операцію слід розглядати як останній варіант лікування після вивчення всіх інших можливостей.

Отже, у випадку необхідності активного втручання ЕУХЛ є методом вибору для каменів до 2 см, який дозволяє досягти оптимальних результатів при менших витратах часу, фінансів та з меншим ризиком ускладнень. Камені більше 2 см потребують переважно ПНЛ, як і складні або коралоподібні камені. УЛТ може бути гарною альтернативою обом методам у ситуаціях коли є технічні складності, анатомічні особливості (такі як ожиріння зі збільшенням відстані від шкіри до каменю) або медичні протипоказання, але зазвичай не є методом першого вибору. Відкриті або лапароскопічні операції зараз потрібні у особливих випадках. Таким чином той чи інший метод не може застосовуватись як золотий стандарт, що диктує необхідність індивідуального підходу до кожного пацієнта з СКХ.

1.6. Профілактика та метафілактика сечокам'яної хвороби

Усі, хто утворює камені, незалежно від їх індивідуального ризику, повинні дотримуватися профілактичних заходів, основна мета яких – нормалізація харчових звичок і ризиків способу життя [16]. Особи з високим ризиком утворення каменів потребують спеціальної профілактики

рецидивів, яка зазвичай полягає в фармакологічному лікуванні на основі аналізу каменів, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі. Після каменеутворення кожен пацієнт повинен бути віднесений до групи низького або високого ризику каменеутворення. Для правильної класифікації обов'язковим є аналіз структури та складу каменю за допомогою інфрачервоної спектроскопії або рентгенівської дифракції. Лише каменеутворювачі високого ризику потребують спеціальної метаболічної оцінки.

Була неодноразово продемонстрована зворотна залежність між великим споживанням рідини та утворенням каменів [134]. Добова рекомендація споживання води сягає 2,5-3,0 літрів на добу задля підтримання діурезу в 2-2,5 л. Було показано, що у пацієнтів з ідіопатичними кальцієвими каменями збільшення споживання води вдвічі зменшувало ризик рецидиву складного каменя порівняно з відсутністю лікування (відносний ризик [ВР], 0,45 [95% ДІ, 0,24 до 0,84]). Зменшення споживання безалкогольних напоїв теж знижує ризик повторного симптоматичного каменеутворення (ВР, 0,83 [ДІ, 0,71 до 0,98]), але не так сильно, як збільшене вживання води [135].

Сприятливий ефект фруктових соків в основному визначається наявністю цитрату або бікарбонату. Цитрусові соки захищають від сечокам'яної хвороби шляхом підвищення рівня цитрату в сечі та підлужнюючої дії на нього [136]. Дослідження за участі 194 095 учасників, яких спостерігали протягом середнього періоду понад вісім років показав, що споживання підсолодженої газованої води та пуншу пов'язане з вищим ризиком утворення каменів, тоді як споживання кави, чаю, пиво, вино та апельсиновий сік асоціюється з меншим ризиком [137].

Необхідно дотримуватися здорового глузду підходу до дієти, тобто змішаної, збалансованої дієти з внесенням усіх груп продуктів без будь-яких надмірностей [138]. Споживання фруктів та овочів має сприятливий вплив за рахунок високого вмісту води; вміст клітковини теж загалом вважається

корисним, хоча її роль в запобіганні рецидиву каменів є дискусійною [139]. Лужний вміст вегетаріанської дієти також підвищує рН сечі, що може негативно сказатися на збільшенні ризику утворення фосфатних каменів.

Дієтичному обмеженню підлягає споживання продуктів, що містять значну кількість оксалатів, білку (на рівні 0,8-1 г на кг маси тіла). Надмірне споживання тваринного білка має кілька ефектів, які сприяють утворенню каменів, включаючи гіпоцитратурію, низький рН сечі, гіпероксалурию та гіперурикозурию.

Кальцій не слід обмежувати, якщо для цього немає вагомих причин через зворотний зв'язок між харчовим кальцієм і утворенням каменів [140]. Цікавий момент стосується натрію, добове споживання якого має бути у межах 3-5 г. Збільшення вживання нітрію призводить до таких змін у складі сечі, як збільшення екскреції кальцію (через зниження його каналцевої реабсорбції), зниження цитрату сечі (який є інгібітором кристалізації) та підвищеного ризику утворення кристалів урату натрію [141]. Споживання їжі, багатой на пурин, слід обмежити у пацієнтів з гіперурикозуричним оксалатом кальцію і каменями сечової кислоти.

Медикаментозне втручання теж може бути ефективною складовою у метафілактиці СКХ, зокрема у пацієнтів з оксалатно-кальцієвими каменями. У дослідженні пацієнтів із кількома кальцієвими каменями в минулому, більшість із яких отримували підвищене споживання рідини, показано, що тіазиди (ВР, 0,52 [ДІ, 0,39–0,69]), цитрати (ВР, 0,25 [ДІ, 0,14–0,44]) , і алопуринол (ВР, 0,59 [ДІ, 0,42 до 0,84]) кожен додатково знижував ризик рецидиву композитного каменю порівняно з плацебо або контролем, хоча користь від алопуринолу була обмежена пацієнтами з вихідною гіперурикемією або гіперурикозурією. Інші базові біохімічні показники не дозволили передбачити ефективність лікування. Одночасно було помічено, що ні цитрат, ні алопуринол у поєднанні з тіазидом не були кращими, ніж тіазид окремо [135].

Окремі варіанти СКХ, наприклад утворення кальцієво-фосфатних каменів, пов'язані з іншими специфічними станами, такими як первинний гіперпаратиреоз (ГПТ), нирковий канальцевий ацидоз (НКА) або ІСШ. Кожен з зазначених станів має окреме лікування. Первинний ГПТ потребує зазвичай хірургічного лікування – субтотальної паратиреоїдектомії; ІСШ потребує відповідної санації сечових шляхів; а НКА потребує фармакологічної бікарбонатної або лужної цитратної терапії [16].

Вважається, що всі каменеутворювачі сечової кислоти та уратів амонію мають високий ризик рецидиву [141]. Гіперурикозурія може бути наслідком надмірної дієти, ендогенної гіперпродукції (дефекти ферментів), мієлопроліферативних розладів, хімотерапевтичних препаратів, подагри або катаболізму [142]. Люди з гіперурикозуричним каменем отримують користь від зменшення кількості пуринів у своєму щоденному раціоні. Алопуринол змінює розподіл конкрементів у пацієнтів з подагрою, схожий на розподіл каменеутворювачів без подагри. Однак потрібно мати на увазі, що у пацієнтів з подагрою 48% каменів не містять сечової кислоти [143]. А це означає, що інші рекомендації, актуальні для оксалатно-кальцієвих камнеутворювачів, такі як вживання води, цитратів, будуть актуальні і в цьому випадку.

Як було вже зазначено, до каменів інфекційного походження належить частина фосфатних каменів, а саме ті, що містять карбонатний апатит, однак цим діло не вичерпується. До інфекційних також належать камені, що містять струвіт та/або урат амонію. Посів сечі зазвичай дає докази бактерій, що продукують уреазу, які збільшують кількість іонів аміаку та утворюють лужну сечу. Карбонатний апатит починає кристалізуватися при рН сечі 6,8. Струвіт випадає в осад лише при рН > 7,2. Змішані струвітні камені, тобто такі, що містять високий відсоток оксалату кальцію та карбонат-апатиту, вказують на надмірну інфекцію «метаболічного» каменю оксалату кальцію або фосфату кальцію [144]. *Proteus mirabilis* викликає більше половини всіх уреазопозитивних ІСШ [145]. Конкретні заходи включають повне хірургічне

видалення каменю, короткочасне або тривале лікування антибіотиками, підкислення сечі за допомогою метіоніну або хлориду амонію [146].

Утворювачі цистинових каменів мають високий ризик рецидиву та ХХН, тому у цьому випадку метафілактика теж актуальна. Цистин погано розчиняється в сечі та спонтанно кристалізується в межах фізіологічного діапазону рН сечі. Кількісне 24-годинне виділення цистину з сечею підтверджує діагноз за відсутності аналізу каменів, а рівні вище 0,125 ммоль/день (30 мг/день) вважаються ненормальними. Дієта з низьким вмістом метіоніну теоретично може зменшити виділення цистину з сечею; однак пацієнти навряд чи будуть належним чином дотримуватися такої дієти. Обмеження споживання натрію досягається легше, і воно ефективніше зменшує цистин у сечі. Пацієнтам зазвичай рекомендують уникати споживання натрію > 2 г/день (5 г NaCl).

Основним терапевтичним варіантом для запобігання кристалізації цистину є підтримка рН сечі $> 7,5$, покращення розчинності цистеїну та забезпечення належної гідратації з мінімум 3,5 л/день у дорослих. Концентрація вільного цистину може бути знижена відновними речовинами, які діють шляхом розщеплення дисульфідного зв'язку цистину. Тіопронін на даний момент є найкращим вибором для зниження рівня цистину. Однак побічні ефекти часто призводять до припинення лікування, наприклад, при розвитку нефротичного синдрому або при поганому комплаєнсі, особливо при тривалому застосуванні. Тіопронін рекомендується при рівнях цистину $> 3,0$ ммоль/день (720 мг/день) або у разі повторного каменеутворення, незважаючи на інші профілактичні заходи [147].

Сечокам'яну хворобу також можна певною мірою віднести до «хвороб цивілізації», коли харчові звички та зменшення споживання рідини притаманні західному світу, а також спосіб життя зіграли свою роль у збільшенні захворюваності на сечокам'яну хворобу [148]. Тому зворотні дії, спрямовані на корекцію ожиріння, діабету та гіпертензії можуть бути ефективними заходами профілактики СКХ.

Дієтичні рекомендації щодо профілактики артеріальної гіпертензії, що включають в себе низький вміст тваринного білка, помірну кількість нежирних молочних продуктів, очищених злаків, солодоців, а також багато фруктів, овочів, бобових і горіхів можуть істотно знизити ризик каменеутворення [149].

Отже, профілактика сечокам'яної хвороби використанням заходів дієтичного характеру є заходом суспільної охорони здоров'я з істотним соціальним впливом і при цьому – низькою вартістю.

1.7. Ускладнення СКХ

Сечокам'яна хвороба окрім безпосереднього впливу на здоров'я населення є також причиною чисельних ускладнень, що погіршують прогноз, призводять до збільшення витрат та тривалості лікування пацієнтів.

СКХ є джерелом інфекції [150], а інфекції сечових шляхів (ІСШ) часто пов'язані майже з усіма хімічними типами каменів у нирках [151]. Сечокам'яна хвороба є одним із найпоширеніших урологічних захворювань, пов'язаних із ускладненим пієлонефритом [152], а також є фактором ризику неефективності лікування у пацієнтів із гострим пієлонефритом [153]. Також СКХ є основною причиною обструктивного пієлонефриту, на яку припадає 65% випадків обструктивного пієлонефриту [154]. Факторами, що сприяють цьому є уростаз, який дає можливість до адгезії та розмноження з подальшим інфікуванням господаря [155], а також рух каменю вниз по сечоводу, що призводить до його запального звуження або травм, які можуть спровокувати інфекцію [156].

Обструктивна ІСШ пов'язана з високою частотою рецидивів. У довгостроковому дослідженні за участю пацієнтів з обструктивним пієлонефритом частота рецидиву обструктивного пієлонефриту та рецидиву ІСШ становила 11% і 33% відповідно [154].

Наявність каменів у сечоводі є найчастішою причиною уросепсису у пацієнтів з обструкцією сечовивідних шляхів [157]. І сечокам'яна хвороба, і обструктивна уропатія впливають на тяжкість уросепсису [158], наявність обструкції сечовивідних шляхів у пацієнтів з гострим пієлонефритом пов'язана з підвищеним ризиком уросепсису та уросептичного шоку [159]. Кількість бактерій на поверхні каменя може збільшуватися, незважаючи на терапію антибіотиками, тому ліквідація ІСШ пов'язаної з СКХ можлива лише після повного видалення каменя [160].

У дослідженні Hsiao CY et al. [161] пацієнти з СКХ мали вищу поширеність не тільки інфекцій сечових шляхів (45,1% проти 31,4%, $P = 0,016$), але і гострого пошкодження нирок (22,5% проти 9,6%, $P < 0,001$) ніж у осіб без сечокам'яної хвороби. Обструктивне гостре пошкодження нирок (ГПН) асоційоване з сечокам'яною хворобою хоч і не є поширеним явищем (ствворює приблизно 1-2% всіх випадків ГПН [162]) призводить до збільшення ризику смертності, зокрема у пацієнтів з каменями верхніх сечових шляхів та уросепсисом [163]. Причиною ГПН при СКХ може бути не лише обструкція, але і септичний шок, а сепсис є однією з найпоширеніших причин ГПН [164].

Ускладнення хірургічного, у тому числі не- та малоінвазивного, лікування теж необхідно систематизувати, що і було зроблено Clavien P-A. та Dindo D. [165] Вони запропонували 5 ступенів тяжкості хірургічних ускладнень в залежності від потреби у терапії, необхідної для корекції ускладнення:

Ступінь I включає любе відхилення від нормального післяопераційного перебігу без необхідності додаткового медикаментозного, хірургічного, ендоскопічного чи радіологічного втручання. Основні препарати у цьому випадку – симптоматичне лікування болю, жару, тошноти, електролітних порушень. Окрім препаратів можлива фізіотерапія.

Ступінь II означає ускладнення, що потребує фармакотерапію (окрім зазначеної у I ступені), що у тому числі включає переливання компонентів крові, повне парентеральне харчування та антибіотики.

Ступінь III характеризується потребою у хірургічному, ендоскопічному чи радіологічному втручанні. Ця ж ступінь підрозділяється IIIa (коли необхідне втручання можливе не під загальною анестезією) та IIIb (коли втручання потребує загальної анестезії).

Ступінь IV характеризується розвитком життєзагрозливих ускладнень та моноорганної недостатності (ступінь IVa) або поліорганної недостатності (ступінь IVb).

Ступінь V характеризується смертю пацієнта.

Мета-аналіз [166] результатів 115 рандомізованих досліджень за участю 17827 пацієнтів, яким виконувала ЕУХЛ показав, що у 16,06%, 2,07%, 2,23%, 1,32%, 0,85%, 0,16% і 0% визначалися ускладнення ступенів Clavien I, II, III, IIIa, IIIb, IV, та V відповідно. У дослідженнях за участю >100 пацієнтів, які отримували лікування, частота ускладнень Clavien I, III та IV і частота потреби у допоміжних процедурах були нижчими, ніж у дослідженнях із меншим розміром вибірки. Електрогідролічні літотриптори призводили до більш високої частоти ускладнень Clavien IIIb і IV, ніж електромагнітні літотриптори. У пацієнтів з множинними та складними каменями кількість ускладнень Clavien I-II зросла на 14,3%. Гематурія збільшилася на 8,29% у пацієнтів, які пройшли внутрішньовенну урографію перед операцією та мали більшу тривалість ЕУХЛ. Виникнення болю збільшувалося на 14,79% у пацієнтів з більш ніж одним каменем під час ЕУХЛ і на 3,21% у тих, хто лікувався за допомогою п'єзоелектричного літотриптора. Таким чином, у медичних центрах з більшим навантаженням ускладнення були менш поширеними. Тип літотриптора пов'язаний з ускладненнями. Збільшення кількості оброблених каменів, складних каменів і збільшення тривалості ЕУХЛ були пов'язані з вищою частотою болю та гематурії.

Ще одним можливим ускладненням ЕУХЛ є кам'яна доріжка або «Steinstrasse» - скупчення уламків каменю тих чи інших розмірів в сечоводі, що може заважати проходженню сечі. Кам'яна доріжка зустрічається в 4-7% випадків ЕУХЛ, і головним фактором у розвитку цього ускладнення є розмір каменю [167].

Основною проблемою пов'язаною з кам'яною доріжкою є обструкція сечоводу, яка може бути асимптоматичною приблизно в 23% випадків. Мета-аналіз, що включає вісім РКД (n = 876), запропонувало переваги стентування перед ЕУХЛ з точки зору формування кам'яної доріжки, але це не призвело до користі щодо частоти stone free або менших допоміжних методів лікування [168]. Якщо кам'яна доріжка протікає безсимптомно, початковим варіантом є консервативне лікування. Медикаментозна експульсійна терапія збільшує вигнання каменів і зменшує потребу в ендоскопічному втручанні. Уретероскопія та ЕУХЛ ефективні в лікуванні кам'яної доріжки. У разі ІСШ або лихоманки потрібно провести декомпресію сечовивідної системи, бажано шляхом черезшкірної нефростомії [169].

Загальна частота ускладнень після УЛТ становить 9-25%. Як правило, це незначні ускладнення, які потребують додаткового втручання. Відрив сечоводу та стриктури зустрічається вкрай рідко (<1%). Найбільш важливими факторами ризику ускладнень вважаються попередні перфорації та тривалість операції [170]. Передопераційні позитивні посіви сечі в свою чергу є фактором ризику інфекційних ускладнень. Інфекційні ускладнення після УЛТ можна звести до мінімуму за допомогою профілактичних антибіотиків, обмеження часу перебування стента та процедури, виявлення та лікування ІСШ [171].

Систематичний огляд майже 12 000 пацієнтів показує [172] частоту ускладнень, пов'язаних з ПНЛ; лихоманка 10,8%, трансфузія 7%, торакальні ускладнення 1,5%, сепсис 0,5%, ураження органів 0,4%, емболізація 0,4%, уринома 0,2% і смерть 0,05%.

Періопераційна лихоманка може виникнути навіть при стерильному передопераційному посіві сечі та післяопераційній антибіотикопрофілактиці, оскільки камені в нирках самі по собі можуть бути джерелом інфекції. Докази свідчать про те, що культура каменів або культура сечі, взята безпосередньо з ниркової миски, є більшою прогностичною ознакою синдрому післяопераційної системної запальної відповіді (SIRS) або сепсису. Коли це можливо, під час черезшкірної цистолітотрипсії слід проводити посів сечі з ниркової миски та/або посів сечі.

Інтраопераційний нирковий камінь або посів сечі з ниркової миски можуть бути більш вказівними на збудника сепсису; отже, допомога у виборі найбільш підходящих післяопераційних антибіотиків. Інтраопераційний тиск іригації < 30 мм рт.ст. і безперешкодний післяопераційний дренаж сечі можуть бути важливими факторами запобігання післяопераційному сепсису [174].

Кровотечу після ПНЛ можна лікувати шляхом короткого затискання нефростомічної трубки. Суперселективна емболічна оклюзія артеріальної гілки може стати необхідною у разі сильної кровотечі. Застосування транексамової кислоти, здається, зменшує ускладнення кровотечі та швидкість трансфузії ПНЛ; однак необхідні додаткові докази, перш ніж його можна буде ввести в рутинну клінічну практику.

Щоб зменшити післяопераційний біль після ПНЛ, можна виконати блокаду периферичного нерва на міжреберному нерві, паравертебральній ділянці, випрямлячі хребта або квадратному м'язі попереку. Таке блокування може значно зменшити потребу в післяопераційних опіоїдних анальгетиках [176]. Високий інтрауренальний тиск повертає до ускладнень ПНЛ, тому слід вжити заходів для зниження вказаного тиску. Однак, на даний час немає точних способів вимірювання інтрауренальний тиску [177].

Після початкового лікування за допомогою ЕУХЛ, УЛТ/РІРХ або ПНЛ залишкові фрагменти можуть залишитися і вимагати додаткового

втручання. Більшість досліджень показують, що початкове візуалізаційне дослідження проводиться в перший день або перший тиждень після лікування. Однак хибнопозитивні результати від пилу або залишкових фрагментів, які мимовільно пройдуть, не спричиняючи жодних подій, пов'язаних із каменем, можуть призвести до надмірної обробки. Таким чином, візуалізація через чотири тижні здається найбільш доцільною [178]. Порівняно з УЗД та урографією сканування МСКТ має вищу чутливість для виявлення невеликих залишкових фрагментів після остаточного лікування каменів сечоводу чи нирок. Проте більше половини пацієнтів із залишковим фрагментом на зображеннях МСКТ можуть не мати подій, пов'язаних із каменем [179].

Зрозуміло, що МСКТ має найвищу чутливість у виявленні резидуальних фрагментів. Однак, необхідно збалансувати це з підвищеним виявленням фрагментів, які клінічно незначущі, та з впливом іонізуючого випромінювання, що порівняно з УЗД та урографією більше. У відсутності підтверджуючих доказів високого рівня, вибір часу для подальших візуалізаційних досліджень та необхідності вторинного втручання залишається на розсуді лікуючого лікаря. Ризик рецидиву у пацієнтів із резидуальними фрагментами після лікування інфекційних каменів вищий, ніж для інших каменів. Для всіх композицій каменів 21-59% пацієнтів із залишковими каменями потребували лікування протягом п'яти років. Фрагменти > 5 мм частіше вимагають втручання, ніж менші [180].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика хворих

Представлена робота базується на вивченні показників та лікувальних дій щодо 297 хворих на сечокам'яну хворобу, які перебували на лікуванні в КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І.Шаповала».

Розподіл хворих за віком і статтю представлений у таблиці 2.1. Необхідно відзначити, що найбільша кількість пацієнтів перебувала у віці 41-50 років, тобто працездатного віку. Статевий розподіл пацієнтів у віці до 60 років був майже однаковим, однак звертає увагу той факт, що жінок старше 60 років було майже вдвічі більше, ніж чоловіків (11,8% та 5,4%, відповідно)

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за віком і статтю

Вік, роки	Чоловіки		Жінки		Усього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 30	25	8,4	15	5,0	40	13,5
31 – 40	27	9,0	20	6,7	47	15,8
41 – 50	49	16,5	43	14,5	92	30,9
51 – 60	35	11,8	32	10,8	67	22,6
Старше 60	16	5,4	35	11,8	51	17,2
Усього	152	51,2	145	48,8	297	100

Середній вік жінок дорівнював $44,4 \pm 16,6$ роки, чоловіків - $45,2 \pm 13,6$; зріст $166,6 \pm 11,2$ та $175,7 \pm 10,5$, вага $80,4 \pm 24,6$ та $87,3 \pm 20,3$, відповідно у жінок та чоловіків (табл.2.2)

Таблиця 2.2

Вікові та антропометричні параметри

Показник	Жінки	Чоловіки
Вік (років)	44,4±16,6	45,2±13,6
Me	35	48
Зріст (см)	166,6±11,2	175,7±10,5
Me	165	175
Вага (кг)	80,4±24,6	87,3±20,3
Me	76,5	81

Достовірно частіше – у 86 (28,9%) хворих діагностували конкременти у сечоводі праворуч та ліворуч – 63 (21,4%). Двобічний, як нефро- так і уретеролітіаз, зустрічалися менше, ніж інші локації – 9,1% та 6,1%, відповідно.

Таблиця 2.3

Розташування конкрементів залежно від сторони ураження

Сторона ураження	Чоловіки (n=152)		Жінки (n=145)		Усього (n=297)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ліва нирка	35	11,7	24	8,0	59	19,7
Права нирка	23	7,7	21	7,1	44	14,8
Двобічний нефролітіаз	12	4,0	15	5,1	27	9,1
Сечовід ліворуч	44	14,8	42	14,1	86	28,9
Сечовід праворуч	32	10,8	31	10,6	63	21,4
Двобічний уретеролітіаз	6	2,0	12	4,1	18	6,1

Через те, що більше половини пацієнтів були у віці 40-60 років, їх супутня патологія представлена багатьма захворюваннями, однак найбільший відсоток припадав на захворювання серцево-судинної системи, а саме – гіпертонічна хвороба у 130 (43,8%) пацієнтів та сечостатевої шляхів – хронічний пієлонефрит - у 86 (28,9%) та доброякісну гіперплазію передміхурової залози – у 50 (16,8%) хворих. Також необхідно відзначити, що дослідження проводилося під час пандемії COVID, тому він був виявлений у 32 (10,7%) обстежених (табл.2.4).

Таблиця 2.4

Супутня патологія пацієнтів

Захворювання	Абс.	%
1	2	3
Ендокринна система		
Цукровий діабет	19	6,4
Захворювання щитоподібної залози	10	3,3
Захворювання наднирників	7	2,3
Серцево-судинна система:		
Ішемічна хвороба серця	35	11,8
Гіпертонічна хвороба	130	43,8
Серцеві аритмії	19	6,9
Сечостатева система		
Хронічний пієлонефрит	86	28,9
Хронічний цистит	26	8,7
Доброякісна гіперплазія передміхурової залози	50	16,8
Злоякісні новоутворення передміхурової залози	10	3,3
Доброякісні новоутворення нирок	15	5,0
Злоякісні новоутворення нирок	3	0,9
Аномалії розвитку сечостатевої системи	21	7,1

продовження табл. 2.4

1	2	3
<i>Шлунково-кишковий тракт</i>		
Сіалолітіаз	11	3,7
Виразкова хвороба	10	3,3
Жовчно-кам'яна хвороба	20	6,7
Хронічний гастрит	23	7,7
Хронічний холецистит	26	8,7
Злоякісні новоутворення	5	1,6
<i>Органи дихання</i>		
Хронічний бронхіт	26	8,7
Обструктивна хвороба легень	9	3,0
Бронхіальна астма	15	5
COVID-19	32	10,7

У нашому дослідженні найчастіше хворим виконувалася екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія – у 100 (33,7%) чоловіків та 88 (29,6%) жінок.

Таблиця 2.5

Методи оперативного лікування пацієнтів

Метод	Чоловіки		Жінки		Всього	
	абс	%	абс	%	абс	%
ЕУХЛ	100	33,7	88	29,6	188	63,3
УРЛ	29	9,8	32	10,8	61	20,6
ПНЛ	23	7,7	25	8,4	48	16,1
Всього	152	51,2	145	48,8	297	100

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН

GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

2.2. Методи обстеження хворих

2.2.1. Діагностичні методи

Дослідження структурно-композиційних особливостей сечових каменів.

а) Оцінка мінерального складу

- Інфрачервона спектроскопія (ІЧС)

Інфрачервоні (ІЧ) спектри були записані на спектрофотометрі ІКС-29 (ЛОМО) в спектральному діапазоні $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ (середня інфрачервона область). Досліджувалися порошкоподібні препарати, які були отримані розтиранням фрагментів сечових каменів в агатових ступках до розміру часток $\sim 1 - 10 \text{ мкм}$. Порошок розтирався і змішувався в спеціальному закритому боксі. Зразки готувалися у вигляді прозорих спресованих таблеток з суміші калію бромиду, що служив матрицею, і досліджуваної речовини (у кількості 1%, навішування 100 мг). Таблетки мали прямокутну форму та розміри 25x5 мм. Тиск при пресуванні становив 9200 кг/см^2 . Пресування проводилося безпосередньо перед реєстрацією спектрів. Для виключення смуг поглинання матриці канал порівняння приладу поміщалася таблетка з чистого бромистого калію, попередньо висушеного при 180°C протягом 10 годин. Градування проводилося за спектром полістиролу з відомими частотами максимумів поглинання. Виправлення становила в середньому $5 - 10 \text{ см}^{-1}$.

За результатами ІЧС оцінювали кількісний і якісний склад сечових каменів. Мінеральний склад каменю оцінювався на підставі ідентифікації

характерних для певних хімічних сполук смуг поглинання в ІЧ діапазоні. Визначалася також інтенсивність смуг поглинання, характер максимумів і рівень пропускання. У зразках, що мають змішаний мінеральний склад визначався домінуючий компонент, об'ємна частка якого становила понад 50% об. зразка. На підставі домінуючого мінералу визначався мінеральний тип каменю, після чого за даними медичної документації, проводився ретроспективний аналіз частоти виявлення каменів різного мінерального типу в групах пацієнтів з різними статевими і віковими характеристиками.

- Рентгеноструктурний аналіз (РСА)

Метод рентгеноструктурного аналізу використовувався за допомогою дифракції рентгенівського випромінювання на дифрактометрі ДРОН-4-07 з використанням мідного $\text{Cu-K}\alpha$ випромінювання та Ni селективно поглинаючого фільтра. Дифраговане випромінювання реєструвалося сцинтиляційним детектором. Якісний фазовий аналіз зразків виконувався за допомогою міжнародної бази даних кристалографічних сполук ICDD PDF-2. Необхідною умовою для проведення РСА була наявність достатньої кількості зразка - не менше 1 граму.

б) Оцінка структурних особливостей сечових каменів - кристалооптичний аналіз

Кристалооптичний аналіз проводився на поляризаційному мікроскопі ПОЛАМ-Л211, із застосуванням імерсійних рідин. В процесі мікроскопії оцінювалося співвідношення аморфної і кристалічної фаз, характер кристалізації.

За допомогою окулярної сітки мікроскопу, розраховувалися показники кількісної присутності аморфної і кристалічної фаз у складі каменю: об'ємна частка аморфної фази (ОЧАФ) і об'ємна частка кристалічної фази (ОЧКФ); оцінювалися також лінійні розміри, форма, колір і ступінь прозорості кристалічних елементів.

в) оцінка елементного вмісту ниркових каменів

Визначення присутності елементів та ізотопів здійснювалося шляхом гамма-активаційного аналізу на лінійному прискорювачі електронів Національного наукового центру «Харківський фізико-технічний інститут». Для активації зразків використовувалось гальмівне гамма-випромінювання, що генерується пучком електронів із енергією $E=22$ МеВ та током 500 мкА. Спектри гамма-випромінювання зразків вимірювались після активації на Ge(Li)-детекторі об'ємом 50 см^3 та енергетичним розподіленням 2,8 кеВ при енергії 1333 кеВ. Ідентифікація радіонуклідів проводилась за періодами напіврозпаду ядер та характерними гамма-лініями. Спеціально виготовлені еталонні зразки використовувались задля кількісного визначення вмісту елементів у зразку.

Дослідження томографічних параметрів сечових каменів

Початкові параметри каменів визначалися за даними комп'ютерної томографії без контрастування, яка була виконана усім пацієнтам на устаткуванні Toshiba Aquilion 16 (Японія) перед проведенням лікування. Оцінювався максимальний лінійний розмір каменю (МЛР) в мм та середня рентгенівська щільність каменю (СРЩ) в одиницях Хаусфілда (НУ).

В якості МЛР розглядався максимальний лінійний розмір каменю в аксіальній або корональній площині.

СРЩ в одиницях Хаусфілда розраховувалася як середнє арифметичне значень рентгенівської щільності каменю в центральній та периферичній зонах, виміряних в площині, що відповідає максимальним його розмірам.

Сприйнятливність каменю до фрагментації ударними хвилями оцінювалася на підставі сумарної кількості ударних хвиль (SWs) за усі сесії літотрипсії, що знадобилося для фрагментації, і досягнення статусу "stone free", який констатувався у разі повної відсутності або наявності резидуальних фрагментів каменю менше 5 мм за даними контрольної комп'ютерної томографії (КТ) без контрастування після закінчення лікування.

Дослідження тканин слиюних залоз у пацієнтів з СКХ з супутнім сіалолітазом

Тканину піднижнещелепних слиюних залоз після екстирпації розміщували в спеціальні стерильні контейнери з 0,9% розчином натрію хлориду. Виділяли цитомегаловірус (ЦМВ) і вірус Епштейна-Бара (ВЕП) за загальноприйнятою методикою. Для руйнування тканинних клітин і звільнення з них вірусів біоптат слиюної залози суспензувався в середовищі 199 і піддавався триразовому заморожуванню і відтаванню. Отримана суспензія центрифугувалася 10 хв. при 1000 об/хв. Для подальших досліджень відбиралася надосадочна рідина. Знищення супутньої мікрофлори досліджуваного матеріалу здійснювали шляхом обробки впродовж 2 годин розчином антибіотика широкого спектру дії - ампіциліном. Перевірка на стерильність здійснювалася шляхом посіву досліджуваного матеріалу в пробірку із скошеним м'ясопептонним агаром (МПА). Пробірку інкубували при температурі 37 впродовж 24 годин. У той самий час пробірка з досліджуваним матеріалом знаходилася в холодильнику. Відсутність ознак росту бактерій на МПА, дозволяло заражати культуру тканини (фібробласти нирок вівці) досліджуваним матеріалом. Зараження культури клітин проводилося таким чином: з пробірок з моношаром клітин відбирали середовище 199 (у якій вирощували клітини), а в пробірки вносили досліджувану надосадочну рідину, розділену 1:1 свіжим 199 середовищем. Пробірки з одноразовою заміною середовища 199 на 3 добу, інкубували при температурі 37 впродовж 5 діб. Після чого клітини культури тканини, що перевивається, досліджували при малому імерсійному більшенні. Фіксація клітин здійснювалася 20 хвилин сумішшю Нікіфорова (1 ч. спирту: 1 ч. ефіру), після чого забарвлювали за Романовським-Гімзою 15 хвилин. Ознакою, що свідчить про присутність вірусу, була зміна форми, розмірів і розташування клітин в дослідних пробірках. У якості контролю служили клітини культури тканини, що не піддавалися зараженню досліджуваним матеріалом. Через 5 діб враховували

цитопатичну дію вірусів. На присутність ВЕП вказувало наявність велетенських, багатоядерних клітин - симпластів, ЦМВ - наявність велетенських, одноядерних клітин з внутрішньоядерними включеннями. Усім пацієнтам проводилося визначення специфічних антитіл (АТ) вторинної імунної відповіді IgG до ЦМВ і ВЕП за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) сироватки крові пацієнта. Для проведення ІФА використовували стандартні діагностичні тест-системи для визначення АТ IgG до ЦМВ та сумарних АТ IgG+М до ВЕП. Так само проводилося вивчення імунологічного статусу пацієнтів згідно иммунограм ІІ типу. Результати використовували в оцінці ефективності специфічної імунної відповіді.

Дослідження метаболічного статусу пацієнтів з СКХ та супутнім цукровим діабетом, СКХ та трансплантованою ниркою.

Проведено комплексне обстеження, яке включало оцінку лабораторних показників: сироваткової концентрації сечової кислоти, кліренсу сечової кислоти, креатиніну, загального холестерину, тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), глікозильованого гемоглобіну (HbA1), кальцію, фосфору, магнію, паратгормону (ПТГ). Вищевказані параметри визначалися на біохімічному аналізаторі “Flexxor E”.

Дослідження перистальтичної активності сечоводу

Перистальтична активність сечоводу оцінювалася шляхом визначення частоти сечовідних струменів за хвилину, які реєструвалися під час проведення доплерівської ультрасонографії сечового міхура на апараті “Mindray DC-60 Exp”, з використанням конвексного датчика 3,5-6 МГц. Перед дослідженням пацієнтам було запропоновано випорожнити сечовий міхур з подальшою гідратацією, яка передбачала прийом 700 мл води

(приблизно 20–30 мл/кг), розділених на три дози з інтервалом 5 хвилин. Ультразвукове дослідження сечовідних струменів починалося приблизно через 10 хвилин після останньої дози. Сканування проводили в положенні лежачи, сечовий міхур візуалізували в поперечній площині для одночасної оцінки вічок лівого і правого сечоводів на рівні трикутника. З метою візуалізації сечовідних струменів, ультразвуковий датчик розміщували в надлобковій ділянці таким чином, щоб площина сканування проходила через вічка сечоводів. Доплерівський кут встановлювався в межах 30° - 60° . Елімінаційна здатність сечовивідних шляхів визначалася на підставі оцінки перистальтичної активності сечоводу на стороні ураження шляхом вивчення доплерівських параметрів сечовідних струменів. Були оцінені наступні параметри: форма доплерівського спектру, тривалість (Т), середня частота (СШ), пікова (ПШ) та середня (СШ) швидкість, середня тривалість інтервалу між двома послідовними сечовідними викидами (міжперистальтичний період, МПП).

2.2.2. Лікувальні методи

Методика транслюмбальної електроімпульсної стимуляції (ТЕІС) пейсмейкерної зони ниркової миски

Електроімпульсна стимуляція проводилася за допомогою електроміографа M-Test (DX-Systems, Україна) в режимі стимуляції. Враховуючи топографічні особливості розташування сечоводу, щоб уникнути супутньої електричної дії на кишковик і глибокі м'язи спини, електроди розташовували в поперековій області, в зоні проекції ниркової лоханки і верхньої третини сечоводу, яку визначали при ультразвуковому скануванні. Негативний електрод квадратної форми, площею 8 см^2 , накладали в зоні проекції ниркової лоханки, кнаружи від латерального краю глибокого м'яза спини. Позитивний електрод розташовували в проекції верхньої третини сечоводу, на відстані 5-7 см від негативного електроду

(рис.2.1). Для зниження імпедансу кожного електроду, в зону контакту наносився струмопровідний гель.



Рис. 2.1. Розташування стимулювальних електродів для проведення транслюмбальної електроімпульсної стимуляції пейсмейкерної зони ниркової миски та піелоуретерального сегменту

Для оцінки базової перистальтичної активності сечоводу визначали частоту сечовідних струменів, які фіксувалися при колірному доплерівському картированні сечового міхура на ультразвуковому сканері «НАWK 2102» (В - К Medical, Данія) з використанням конвексного датчику 3,5-6 МГц, а також середньої тривалості інтервалу між двома послідовними сечовідними викидами (міжперистальтичний період, МПП).

Стимуляція проводилася поодинокими імпульсами прямокутної форми, негативної полярності, тривалістю 200 мкс, силою струму від 15 до 30 мА, з інтервалом 15-20 с (рис.2.2). Величина сили струму залежала від

відстані від шкіри до ниркової лоханки, яке визначали при ультразвуковому скануванні. Часовий момент подання імпульсу залежав від початкової частоти перистальтики і визначався таким чином: спочатку визначали базовий часовий інтервал між двома послідовними сечовідними викидами, після чого подавали електричний імпульс через час, рівний половині базового інтервалу. При фіксації наступного сечовідного викиду, також реєстрували час що пройшов після попереднього і подавали електричний стимул в тимчасовому діапазоні, що відповідає останній третині останнього інтервалу. Електричні стимули подавали в тимчасові моменти, що відповідають першій, середині і останній третині тривалості МПП. В результаті визначали часовий момент електроімпульсної дії, що запускає додаткову перистальтичну хвилю, що проявляється позачерговим сечовідним викидом. Схема розташування електродів і фізичні параметри електричної стимуляції не чинили супутньої дії на м'язову стінку сечоводу і глибокі м'язи спини.

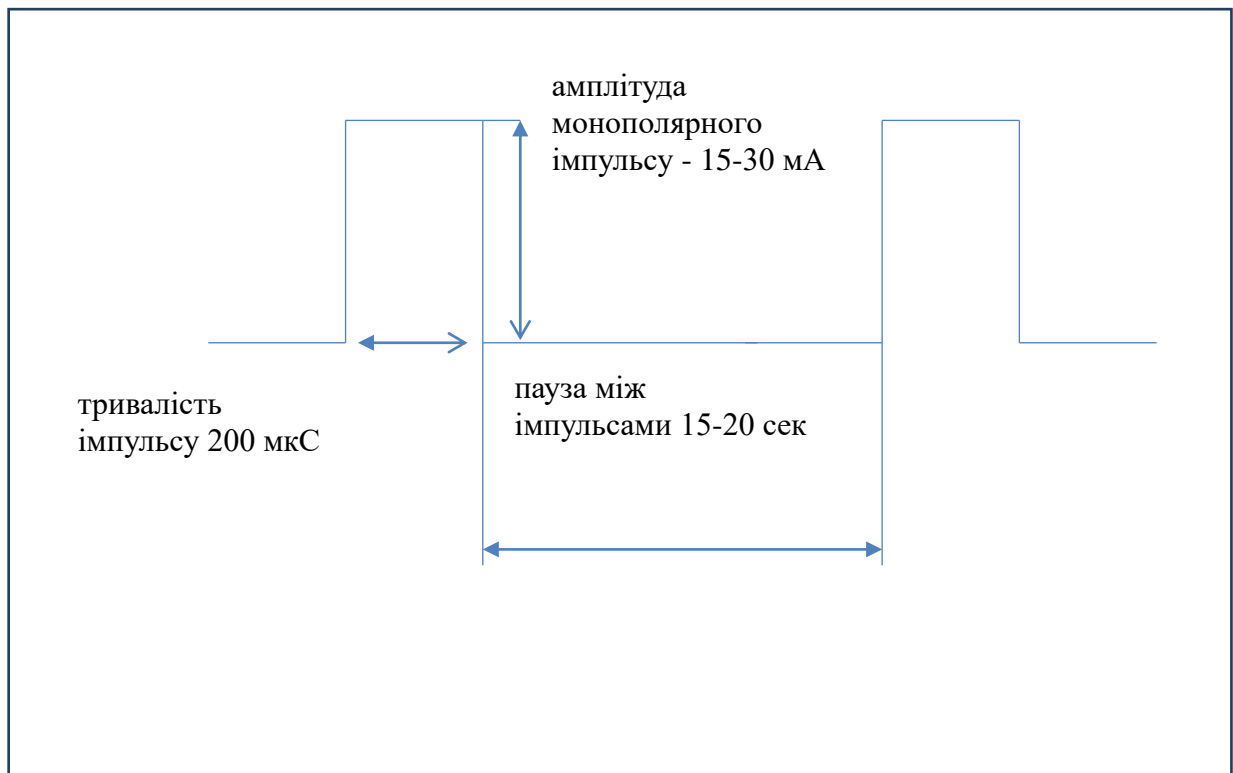


Рис. 2.2. Схема електричної стимуляції пейсмейкерної зони ниркової миски і піелоуретерального сегменту.

Методика комбінованої експульсивної терапії (КЕТ) у пацієнтів з каменями сечоводу

КЕТ передбачала комбіноване застосування транслюмбальної електроімпульсної стимуляції (ТЕІС) у поєднанні з тамсулозином (0,4 мг на добу, внутрішньо) у пацієнтів з камінням проксимального відділу сечоводу. ТЕІС була проведена за допомогою електроміографа M-Test (DX-Systems, Україна) у режимі стимуляції. Для цього негативний електрод квадратної форми з площею 8 см² накладали в області поперекової ділянки, в зоні проекції ниркової миски, ззовні від латерального краю глибокого м'яза спини. У проекції верхньої третини сечоводу, приблизно на відстані 5-7 см від негативного електрода розташовувався позитивний електрод. Здійснювалася стимуляція окремими імпульсами прямокутної форми, негативної полярності, що мали тривалість 200 мксек, силу струму від 15 до 30 мА та інтервал 15-20 секунд. Сесії ТЕІС проводилися щоденно по 50-60 імпульсів, кожна сесія до 30 хвилин. Результати лікування оцінювали перед кожним сеансом ТЕІС шляхом проведення ультразвукового дослідження. У випадку відсутності фрагментів каменю та ознак обструкції верхніх сечовивідних шляхів, експульсивну терапію припиняли

Методика екстракорпоральної ударно-хвильової літотріпсії (ЕУХЛ)

ЕУХЛ проводили на літотриптері з електромагнітним типом генерації ударних хвиль Dornier Compact Delta II (Dornier, Німеччина). Протипоказаннями до проведення ЕУХЛ, згідно рекомендацій Європейської асоціації урологів (EAU), вважали анатомічну обструкцію сечовивідних шляхів нижче локалізації каменю, порушення системи згортання крові, неконтрольовану інфекцію сечовивідних шляхів, наявність артеріальної аневризми поблизу локалізації каменя.

Сеанси ЕУХЛ проводили із застосуванням стандартної аналгезії, під

ультразвуковим контролем, середньому рівні потужності ударної хвилі, який відповідав напрузі генератора 10-11 кВ, частоті ударних хвиль 90 / хв. Кількість ударних хвиль за одну процедуру коливалась від 340 до 3000. Сеанс ЕУХЛ припиняли у разі візуалізації ознак дезінтеграції каменя або виконанні 3000 імпульсів. У разі недостатньої дезінтеграції каменя, яку визначали при контрольному ультразвуковому та / або рентгенівському дослідженні на 5 добу після операції, проводили повторний сеанс ЕУХЛ. При оцінці результатів проведеного лікування обчислювали показник SWs, який являв собою сумарну кількість ударних хвиль за всі сесії ЕУХЛ, яка була необхідна для повної дезінтеграції конкремента та досягнення статусу “stone free”.

Методика перкутанної літотріпсії (ПНЛ).

ПНЛ виконувалась з використанням нефроскопу фірми «Karl Storz» (Німеччина) 24Fr, під інтубаційним наркозом та флюороскопічним контролем, за стандартною методикою. Літотрипсія проводилася за допомогою лазерного літотриптора «Lithoclast» компанії EMS (Швейцарія). Процедура завершувалася встановленням нефростомічного дренажу 20 Fr, який видалявся на третій післяопераційний день після контролю прохідності сечовивідних шляхів зі сторони оперативного втручання.

Методика уретероскопічної літотріпсії (УРЛ).

УРЛ виконувалась під спинальною анестезією, з використанням ендоскопічного інструментарію фірми «Karl Storz» (Німеччина), за стандартною методикою. Літотрипсія проводилася за допомогою пневматичного або лазерного літотриптора «Lithoclast» компанії EMS (Швейцарія). Процедура завершувалася встановленням уретерального катетеру або стенту.

Методика оцінки задоволеності лікуванням

У всіх випадках обирався метод лікування враховуючи пріоритети конкретного пацієнта. У разі можливості застосування декількох альтернативних методів лікування, базуючись на принципі партисипативності, пацієнтам надавалася інформація щодо особливостей кожного методу, критеріями порівняння були ступінь інвазивності методу, ефективність видалення каменю, необхідність госпіталізації, вид і необхідність анестезії, метод та необхідність післяопераційного дренивання сечовивідних шляхів, можливі ускладнення, ймовірність додаткових процедур а також прогнозована тривалість лікування.

Задоволеність пацієнтів результатами лікування перевірялася з використанням спеціально розробленої анкети, яку пацієнти заповнювали самостійно. Опитувальник включав оцінку задоволеності лікуванням за 5-бальною шкалою (дуже задоволений, задоволений, прийнятний, незадоволений, дуже незадоволений) та враховував 4 критерії: рівень болю, симптоми порушеного сечовипускання, необхідність госпіталізації, тривалість лікування і статус відсутності каменів. Окремо оцінювались суб'єктивні пріоритети пацієнтів а також задоволеність лікуванням.

2.3. Методи статистичної обробки

Дослідження були проведені з дотриманням основних принципів етики наукових медичних досліджень, визначених «Правилами етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затвердженими Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директивою ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), а також наказами МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Усі учасники були інформовані про цілі, організацію та методи дослідження, і підписали інформовану згоду на участь у ньому. При цьому були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Аналіз даних, отриманих у процесі дослідження, виконувався з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2016 та програми Statistica 10 (StatSoft, США). При виборі статистичних методів дотримувалися методологічних вимог Міжнародного конгресу з гармонізації клінічних досліджень ICH / GGP.

Підпорядкування кількісних показників до закону нормального розподілу визначалося за допомогою критерію Шапіро-Вілка (тест W). У випадку, якщо дані виявлялися нормально розподіленими, під час статистичного аналізу розраховували середнє значення та стандартне відхилення. Для оцінки статистичної різниці між групами використовувався параметричний t-критерій Стюдента. Значення $p < 0,05$ розглядалося як характеристика достовірності відмінностей. Якщо розподіл отриманих даних відрізнявся від нормального, використовувалися непараметричні методи статистики. Для порівняння кількісних показників між незалежними групами застосовувався U-критерій Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні. Рівень достовірності визначався на рівні $p < 0,05$.

Порівняння якісних даних в двох групах виконувалося за допомогою критерію Пірсона (χ^2) та точного критерію Фішера (якщо в одній з підгруп було п'ять або менше спостережень). При оцінці гіпотез критичний рівень достовірності встановлювався на рівні 0,05.

Міжгрупове порівняння трьох незалежних вибірок проводилося за допомогою тесту Краскела-Волліса. Кількісні змінні, де виявлялись статистично достовірні відмінності ($p < 0,05$) за критерієм Краскела-Волліса, додатково аналізувалися за допомогою post hoc аналізу Манна-Уїтні.

Порівняння вибірових дисперсій здійснювалося за критерієм Левене. Тенденції процесів визначалися шляхом моделювання трендів за допомогою лінійної апроксимації. Коефіцієнт апроксимації (R^2), який автоматично розраховувався Excel при виборі лінії тренду, вказував на статистичну значимість тренду, якщо R^2 дорівнював або перевищував 0,4.

Кореляційні залежності визначалися ранговою кореляцією Спірмена (ρ). Зв'язок вважався статистично значущим при рівні достовірності до 5%. Напрямок і силу зв'язку між показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена. При визначенні залежності показників від діючих факторів, використовувався мультифакторний регресійний аналіз, який проводився методом лінійної регресії.

РОЗДІЛ 3

СТРУКТУРНО-КОМПОЗИЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ

НИРКОВИХ КАМЕНІВ

3.1. Особливості структурного стану ниркових каменів

Структурний стан сечових каменів, отриманих у вигляді фрагментів після проведення ЕУХЛІ були вивчені у 87 хворих (жінок - 27, чоловіків - 60), у віці 28-63 роки (середній вік $41,13 \pm 8,51$) з одиничними нирковими каменями.

За даними кристаллооптичного аналізу в зразках сечових каменів, ізолювано або в поєднанні один з одним, визначалися аморфна і кристалічна фази.

Аморфна фаза, при спостереженні в імерсійному препараті, мала вигляд напівпрозорої або непрозорої маси, представленої згустками неправильної форми сірувато-бурого кольору, з нечіткими краями, розмірами 30-120 мкм (рис.3.1).

У складі кристалічної фази ідентифікувалися структурні елементи, які відповідали різним еволюційним етапам формування кристалів: глобули, розмірами 10-50 мкм, з темним краєм і прозорою кристалічною речовиною в центрі - зародки кристалізації (рис.3.2), прозорі, напівпрозорі і непрозорі зерна, розмірами 20-80 мкм, з різною інтенсивністю забарвлення, від ясно-бежевого до чорного кольору (рис.3.3).

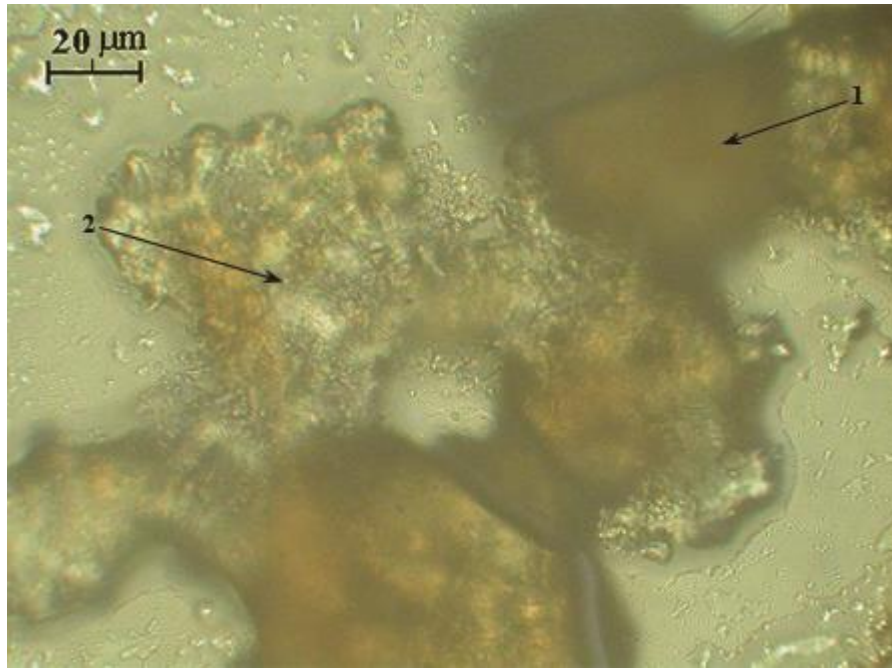


Рис. 3.1 Мікрофотографія імерсійного препарату ниркового каменю у світлі, що проходить: аморфна фаза у вигляді сгусткоподібної основної маси сірувато-бурого кольору з розмитими краями, розмірами 30-100 мкм (1), серед якої є присутньою кристалічна фаза що складається з сірувато-жовтої, напівпрозорої дрібнокристалічної маси (2).

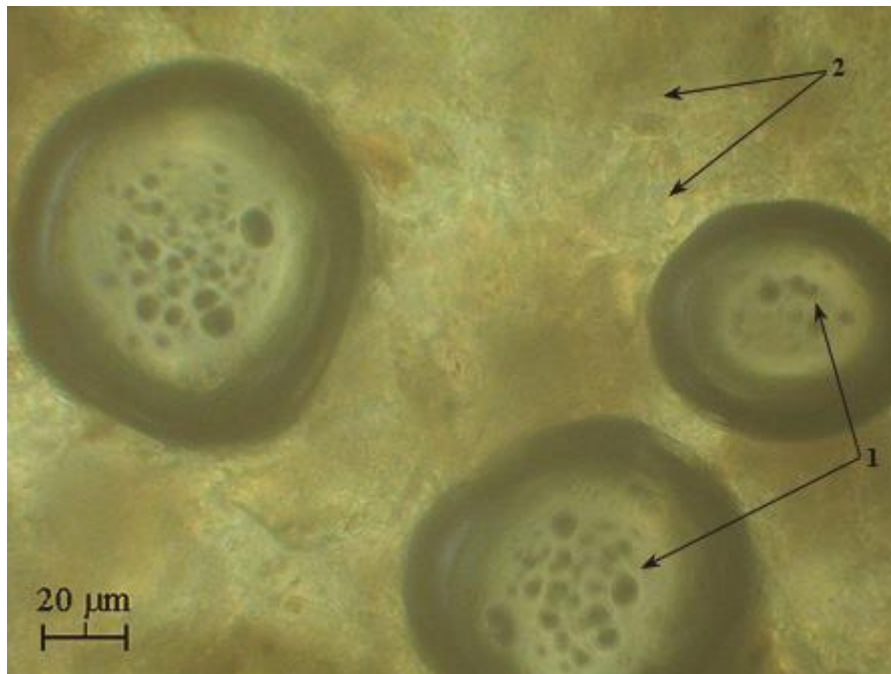


Рис.3.2. Мікрофотографія імерсійного препарату ниркового каменю у світлі, що проходить: великі (40-60 мкм) сферичні зародки кристалізації вевелліту (1) серед дрібнокристалічної фосфатної маси (2).

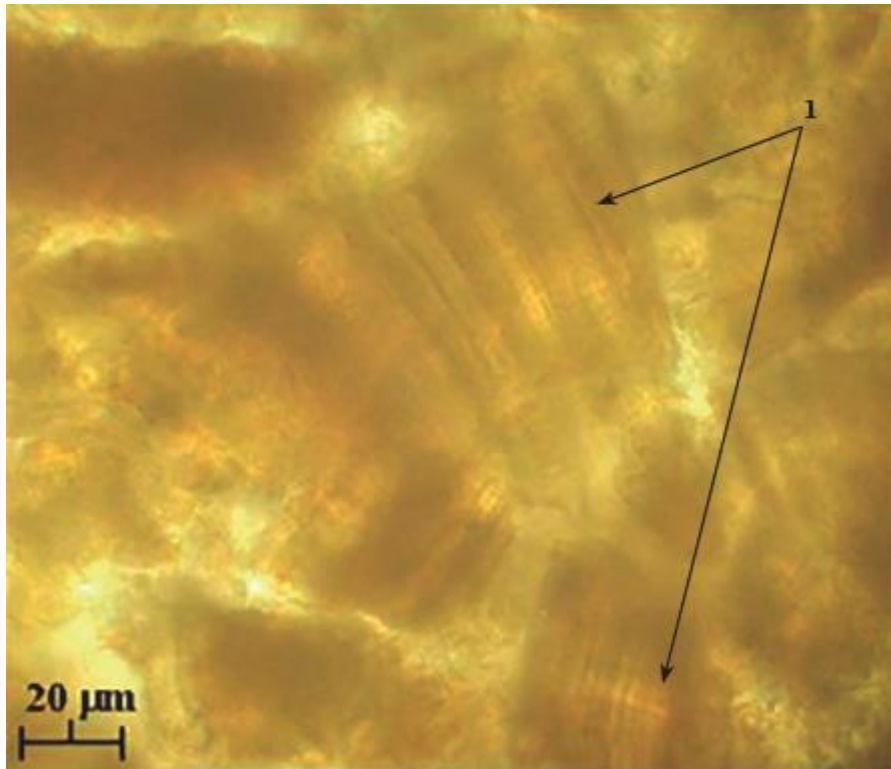


Рис.3.3. Мікрофотографія імерсійного препарату ниркового каменю у світлі, що проходить: прозорі зерна кристалічного вевелліту від блідо-жовтого до яскраво-помаранчевого кольору з характерною смужчатою текстурою (1).

Залежно від кількісного співвідношення аморфної і кристалічної фаз в структурі каменю, а також враховуючи наявні відомості про еволюційний механізм формування біомінералів, що передбачає послідовну кристалізацію аморфної фази, були виділені 3 структурні типи ниркових каменів.

Структурний тип А: аморфно-кристалічна структура, з переважним вмістом аморфної фази (ОЧКФ < 50% об). Кристалічна фаза є присутньою у вигляді зародків (центрів) кристалізації і дрібнокристалічної маси (до 30 мкм), без чіткої диференціації (рис.3.4).

Структурний тип В: аморфно-кристалічна структура, з переважним вмістом кристалічної фази (ОЧКФ > 50% об), в основному представленій дрібнокристалічною масою серед якої зустрічаються сформовані зерна кристалів з різним ступенем прозорості (рис.3.5).

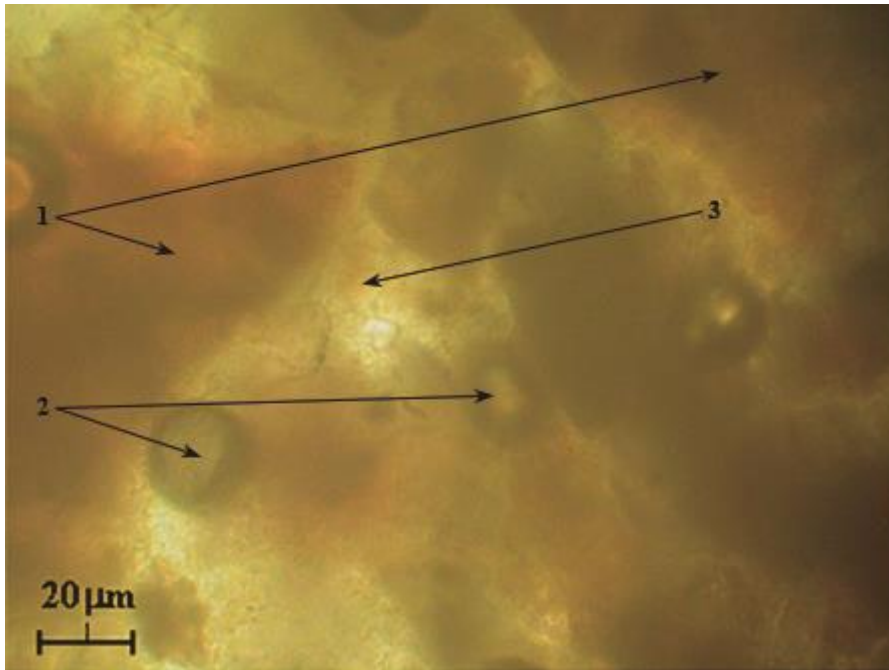


Рис.3.4. Мікрофотографія імерсійного препарату ниркового каменю в світлі, що проходить (структурний тип А): аморфна маса вевелліту (1), серед якої визначаються сферичні центри кристалізації (2) та дрібнокристалічна маса сірого кольору, що складається з фосфатів кальцію (3). ОЧКФ ~ 40% об.

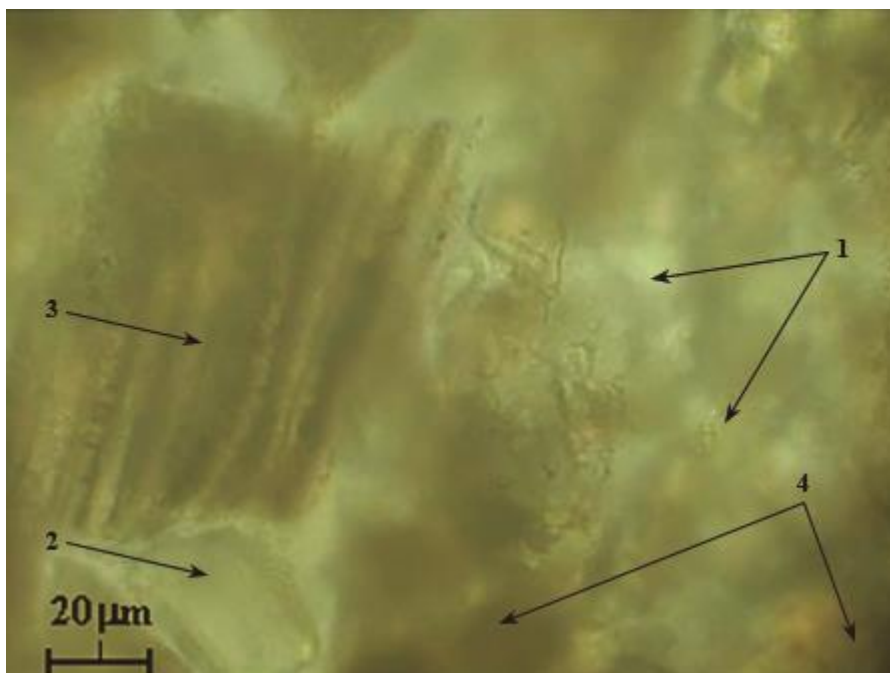


Рис.3.5. Мікрофотографія імерсійного препарату ниркового каменю в світлі, що проходить (структурний тип В): вевелліт у вигляді дрібнокристалічної маси (1), сформованих прозорих зерен (2) та зерен з характерною смугастою текстурою (3), на тлі аморфної фосфатної маси (4). ОЧКФ ~ 80% об.

Структурний тип С: кристалічна структура. Аморфна фаза відсутня, зразок повністю представлений кристалічними фазами (ОЧКФ = 100% об), основними компонентами яких є сформовані кристали у вигляді зерен з характерними структурними особливостями, залежними від типу мінералу (рис.3.6).

З усіх 87 аналізованих зразків, камені структурних типів А, В і С були виявлені у 22 (25,29%), 39 (44,83%) і 26 (29,88%) пацієнтів відповідно.

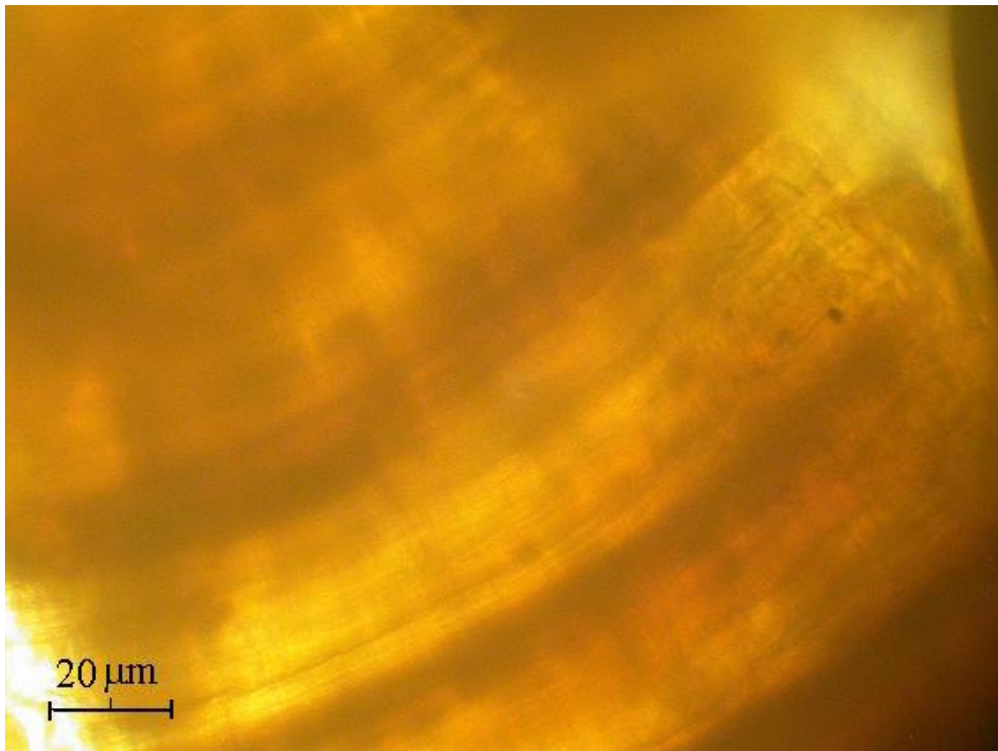


Рис.3.6. . Мікрофотографія імерсійного препарату ниркового каменю в світлі, що проходить (структурний тип С): завершений процес кристалізації: великі зерна кристалічного вевелліту з характерною смугастою текстурою. ОЧКФ=100 %об.

При проведенні інфрачервоної спектроскопії, у складі сечових каменів різних структурних типів, був ідентифікований широкий спектр хімічних сполук, в якому найчастіше був присутнім оксалат кальцію (CaOx) у вигляді вевелліту (моногідрат оксалата кальцію) або ведделіту (дигідрат оксалата кальцію), фосфати кальцію (CaP) у вигляді апатиту, гідроксилапатиту, фторапатиту, а також сечова кислота. У одиничних зразках були виявлені арагоніт, карбонат кальцію і урат амонію. Більшість каменів - 66 (75,86%)

мали змішаний мінеральний склад, представлений двома і більше мінеральними компонентами (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Кількісна і якісна характеристика мінерального складу різних структурних типів ниркових каменів

Кількість мінеральних компонентів	Якісний мінеральний склад каменю	Структурний тип А n=22	Структурний тип В n=39	Структурний тип С n=26
1 компонент n=21	CaOx	3 (13,64%)	4 (10,26%)	4 (15,38%)
	Сечова кислота	2 (9,09%)	4 (10,26%)	3 (11,54%)
	Урат амонія	0	1 (2,56%)	0
2 компоненти n=52	CaOx + CaP	9 (40,91%)	16 (41,03%)	8 (30,77%)
	CaOx + сечова кислота	2 (9,09%)	4 (10,26%)	3 (11,54%)
	Сечова кислота+ CaP	3 (13,64%)	4 (10,26%)	3 (11,54%)
3 компоненти n=14	CaOx +карбонат Са+сечова кислота	0	0	1 (3,85%)
	CaOx + CaP + сечова кислота	3 (13,64%)	5 (12,82%)	4 (15,38%)
	Сечова кислота+ CaP +арагоніт	0	1 (2,56%)	0

Вид інфрачервоного спектру залежав від структурного стану мінералів, що входять до складу каменю. Аморфна фаза характеризувалася смугами поглинання слабкої і середньої інтенсивності, часто з широкими або розмитими максимумами і низьким рівнем пропускання ($T=30-50\%$). Спектральними особливостями кристалічної фази були збільшення кількості характеристичних смуг поглинання середньої і сильної інтенсивності з вузькими максимумами, а також високий рівень пропускання ($T=70-80\%$) (рис.3.7).

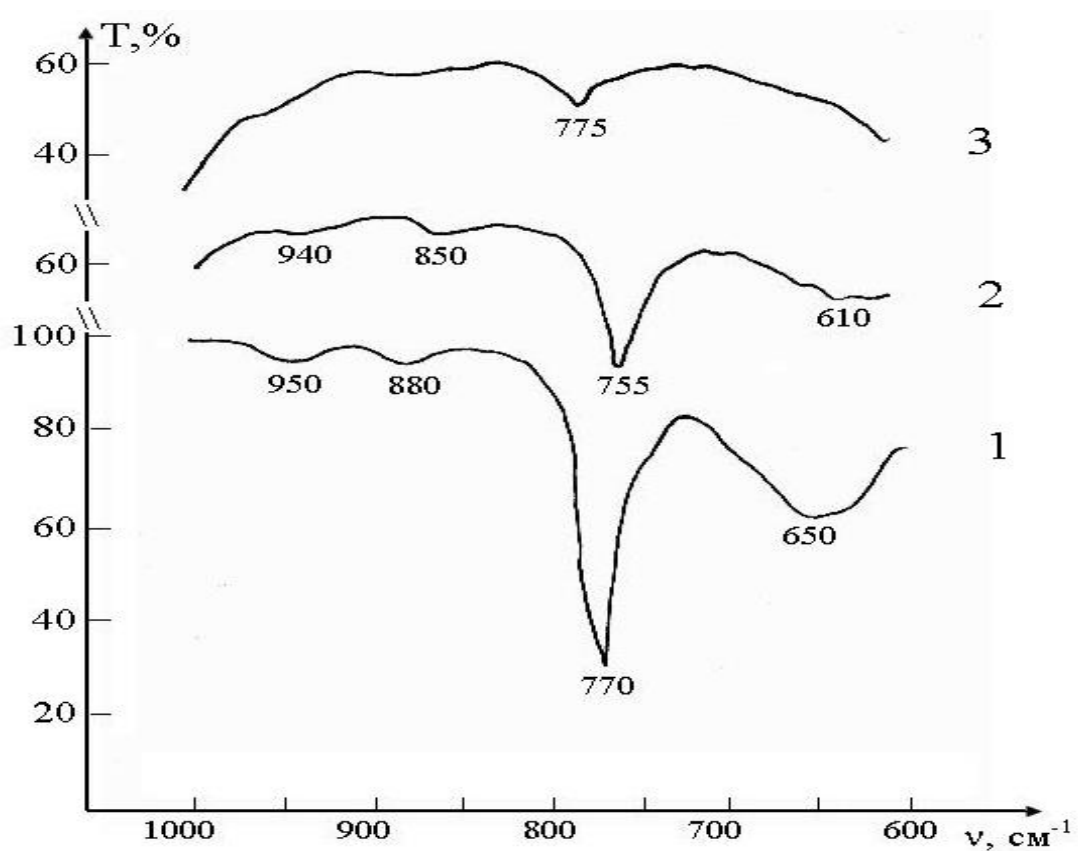


Рис.3.7. ІЧ-спектри аморфного, аморфно-кристалічного і кристалічного вевеліту в діапазоні 600-1000 cm^{-1} .

Крива 1 - кристалічний вевеліт; крива 2 - аморфно-кристалічний вевеліт;
крива 3 - аморфний вевеліт.

Попри те, що були якісні відмінності інфрачервоного спектру між аморфними та кристалічними фазами каменю, визначити їх кількісну присутність у складі зразка, а також структурний тип каменю за характером спектральної кривої не представлялося можливим.

Особливості різних структурних типів ниркових каменів були оцінені на підставі томографічних параметрів МЛР та СЩ, а також показника SWs, каменю, що характеризує сприйнятливість, до фрагментуючої дії ударної-хвилі. Порівняльний аналіз різних структурних типів ниркових каменів виявив статистично значимі відмінності між групами за показником SWs, при цьому максимальні значення були відмічені у пацієнтів з каменями структурного типу С. Достовірної різниці за показниками МЛР та СЩ між зразками каменів різних структурних типів виявлено не було ($p > 0,05$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Порівняльний аналіз структурних типів ниркових каменів

Показ- ники	Тип А	Тип В	Тип С	P- value*
	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	Me [Q1–Q3]	
СРЩ, HU	1205,00 [1165-1284,00]	1259,00 [801,00-1685,00]	1497,50 [1273,00- 1580,00]	0,064
МЛР (mm)	14,00 [12,00-15,50]	10,00 [9,00-13,50]	10,00 [9,50-13,00]	0,095
SWs	3000,00 [2755,00-4137,50]	4400,00 [†] [2880,00-5320,00]	4935,00 ^{†‡} [3667,50- 8592,50]	<0,01

Me- медіана; ; СЩ – середня рентгенівська щільність каменю; МЛР – максимальний лінійний розмір каменю; HU – одиниці Хаусфільда; [Q1–Q3] – межквартильний размах; SWs - сумарна кількість ударних хвиль, яка необхідна до повної фрагментації каменю.*- Kruskal-Wallis test;

†- достовірна різниця ($p < 0.01$) у порівнянні з типом А (*post hoc* аналіз з використанням Mann-Whitney U test);

‡- достовірна різниця ($p < 0.01$) у порівнянні з типом В (*post hoc* аналіз з використанням Mann-Whitney U test);

Враховуючи, що зміна структурного типу каменю від типу А до типу передбачає збільшення в його складі об'ємної частки кристалічної фази, проведено кореляційний аналіз між показниками ОЧКФ і SWs. Було виявлено статистично достовірну залежність позитивної спрямованості ($p < 0.05$; $r = 0.44$) між цими показниками, тобто. зі збільшенням кількісної присутності кристалічної фази у складі каменю, збільшувалася необхідна кількість ударних хвиль для його фрагментації та досягнення статусу “stone free”.

У даому дослідженні, у 70,1% пацієнтів, поряд з кристалічною, у структурі сечового каменю була присутня аморфна фаза, що є ознакою незавершеного процесу кристалізації, що свідчить про відносно молодий вік каменю. Співвідношення кристалічної та аморфних фаз у структурі конкременту характеризує не лише тимчасові параметри процесу каменеутворення, але також є фактором, що визначає ступінь схильності каменю до фрагментації ударними хвилями.

Результати проведеного дослідження свідчать, що структурні типи каміння з більшою об'ємною часткою аморфної фази та незрілих кристалічних форм краще дезінтегруються в процесі ЕУХЛ, що дозволяє розглядати структурний тип каменю як фактор, що впливає на ефективність ЕУХЛ. Перспективним напрямом подальших досліджень в аспекті діагностики уролітіазу є пошук візуалізаційних критеріїв різних структурних типів сечових каменів, що буде основою диференційованого підходу у виборі методу лікування у різних пацієнтів.

Резюме. На підставі даних кристалооптичного аналізу, ниркові камені, відповідно до їх структурного стану, можуть бути умовно розділені на три типи, залежно від об'ємного співвідношення аморфної та кристалічної фаз: структурний тип А - камені аморфно-кристалічної структури, з переважним вмістом аморфної фази ($>50\%$ об); структурний тип В - камені аморфно-кристалічної структури, з переважним вмістом кристалічної фази ($>50\%$ об); Структурний тип С - каміння повністю кристалічної структури. Присутність

аморфної фази, а також незрілих кристалічних форм свідчить про незавершений процес кристалізації і робить камінь більш сприйнятливим до ударно-хвильового впливу. Збільшення об'ємної частки кристалічної фази у структурі каменю знижує його сприйнятливість до фрагментації ударними хвилями. Визначення структурного типу каменю шляхом кристалооптичного аналізу є доцільною складовою комплексної оцінки ниркового каміння.

3.2. Мінеральний та елементний вміст ниркових каменів

Мінеральний склад каменів, отриманих після оперативних втручань з приводу сечокам'яної хвороби у 142 пацієнтів, був досліджений за допомогою методу інфрачервоної спектроскопії. У складі каменів різних структурних типів, ідентифіковано широкий спектр хімічних сполук, в якому найчастіше був присутнім оксалат кальцію, у вигляді моногідрату (вевелліт) та дігідрату (ведделіт), фосфати кальцію у вигляді гідроксилапатиту, фторапатиту, а також сечова кислота. У поодиноких зразках були виявлені арагоніт, карбонат кальцію і урат амонію (табл.3.3).

Монофазні камені, які склалися з одного мінералу, були виявлені у 36 (25,35%) хворих і представлені уратом амонію, кристалами сечової кислоти та вевеллітом. У більшості пацієнтів – 106 (74,64%) камені мали змішаний мінеральний склад, який в інфрачервоному спектрі характеризувався присутністю двох, трьох або чотирьох основних фаз, що відповідають різним мінеральним компонентам.

Двофазна структура каменю визначалася у 36 (25,3%) хворих, у всіх зразках був присутній вевелліт, який знаходився в комбінації з гідроксилапатитом в 15 (10,5%) випадках, фосфатом кальцію у 13 (9,1%) і солями сечової кислоти у 8 (5,6%) хворих. Інфрачервоний (ІЧ) спектр двофазного ниркового каменя, який складається з вевелліту (80 %об.) та гідроксилапатиту (20 %об.) представлений на рис. 3.8; 3.9.

Види мінеральних сполук та частота їх виявлення у складі сечових каменів

Вид мінерала	Кількість зразків (%)
Вевелліт	107 (75,35%)
Гідроксилапатит	76 (53,52%)
Сечова кислота	65 (45,77%)
Ведделіт	26 (18,3%)
Урат амонію	12 (8,45%)
Цистин	7 (4,92%)
Карбонат кальцію	6 (4,22%)
Фторапатит	5 (3,52%)
Арагонит	3 (2,11%)

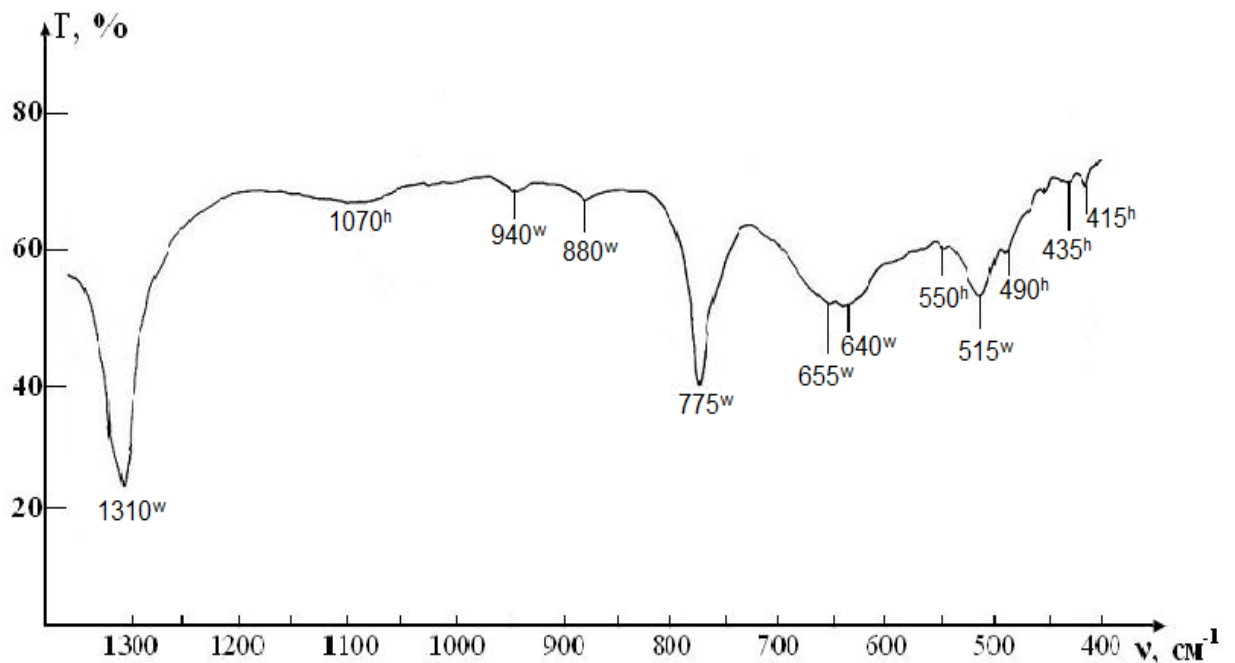


Рис. 3.8. ІЧ-спектр двофазного ниркового каменя (вевелліт + гідроксилапатит) в діапазоні частот 400-1400 см⁻¹ (w – ІЧ смуги поглинання вевелліту; h – ІЧ смуги поглинання гідроксилапатиту).

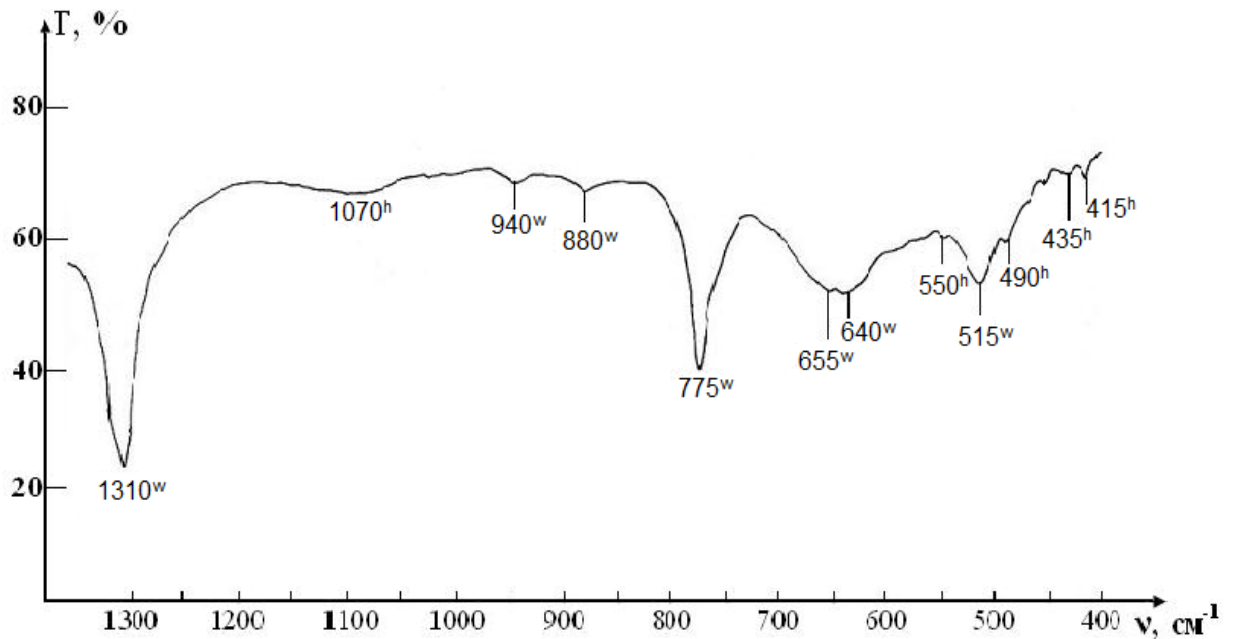


Рис. 3.9. ІЧ-спектр двофазного ниркового каменя (вевеліт + гідроксилапатит) в діапазоні частот 1200-4000 cm^{-1} (w – інфрачервоні смуги поглинання вевеліту; h - інфрачервоні смуги поглинання гідроксилапатиту).

Трифазний склад каменю визначався у 54 (38%) хворих. У більшості випадків мала місце комбінація гідроксилапатиту та сечової кислоти, у поєднанні з вевелітом - 37 (26%) хворих або ведделітом - 15 (10,5%) пацієнта. В 2 (1,4%) зразках мало місце рідкісне поєднання сечової кислоти (70 %об.), арагониту (10 %об.) і фторапатиту (20 %об.) (рис.3.10 – 3.11).

Чотирифазні камені були ідентифіковані в 14 (9,8%) випадках. Мали місце такі комбінації мінеральних компонентів: вевеліт, ведделіт, карбонат кальцію, сечова кислота - 8 (5,6%) пацієнт, гідроксилапатит, цистин, урат амонію, сечова кислота - 6 (4,2%) пацієнта.

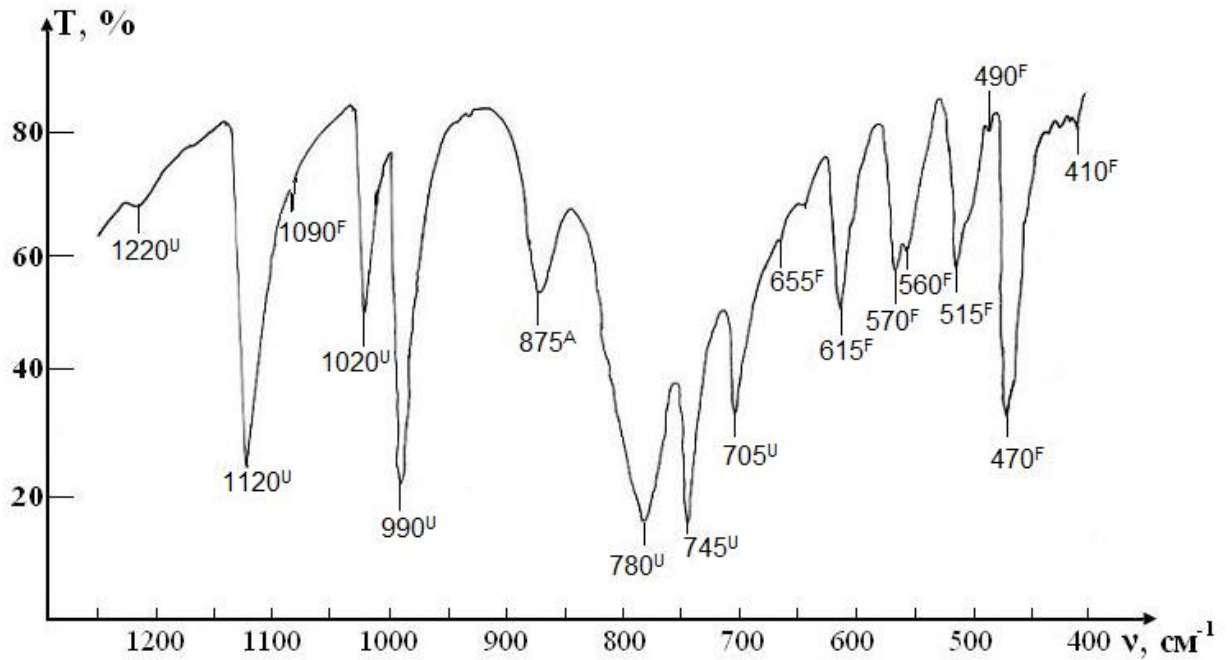


Рис. 3.10. ІЧ-спектр трифазного ниркового каменю (сечова кислота + арагонит + фторапатит) в діапазоні частот 400-1200 cm^{-1} (U – ІЧ смуги поглинання сечової кислоти; A – ІЧ смуги поглинання арагониту; F – ІЧ смуги поглинання фторапатиту).

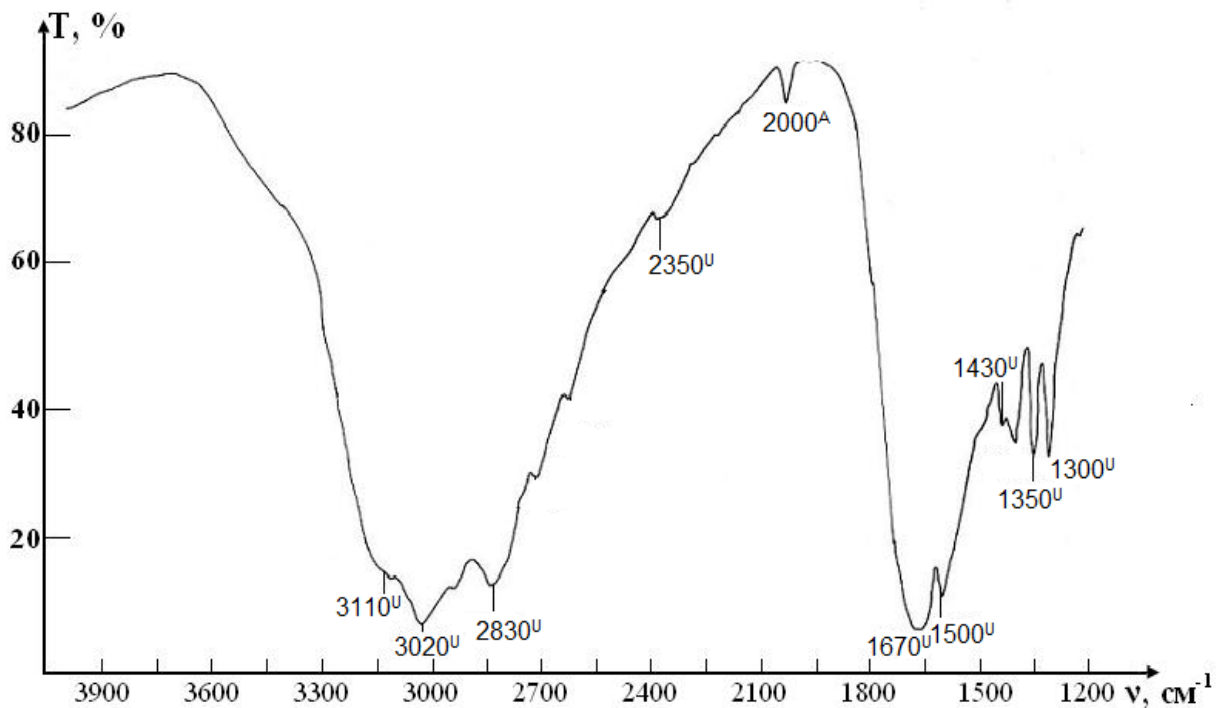


Рис. 3.11. ІЧ-спектр ниркового каменю (сечова кислота + арагонит + фторапатит) в діапазоні частот 1200-4000 cm^{-1} (U – інфрачервоні смуги поглинання сечової кислоти; A – інфрачервоні смуги поглинання арагониту; F – інфрачервоні смуги поглинання фторапатиту).

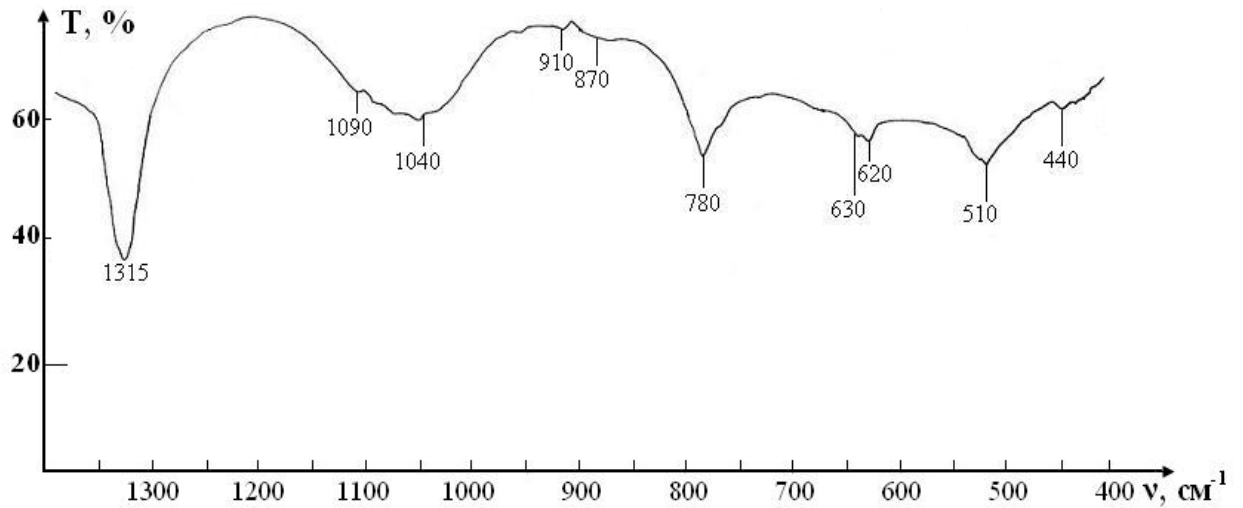


Рис. 3.12. ІЧ-спектр чотирифазного ниркового каменю (веделіт + вевеліт + карбонатапатит + фосфати кальцію) в діапазоні частот 400-1400 cm^{-1} (

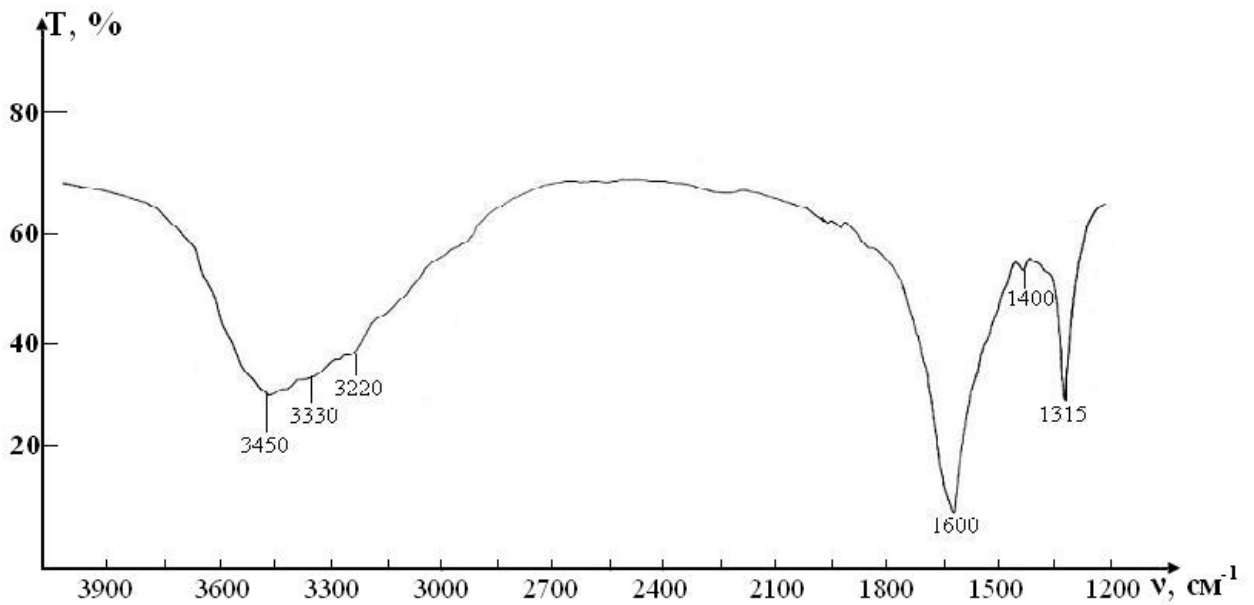


Рис. 3.13. ІЧ-спектр чотирифазного ниркового каменю (веделіт + вевеліт + карбонатапатит + фосфати кальцію) в діапазоні частот 400-1400 cm^{-1}

Враховуючи, що більшість досліджуваних зразків 118 (83,1%) були представлені каменями, які склалися з кальцієвмісних мінералів: оксалата кальцію у вигляді моногідрату (вевеліт) і дигідрату (ведделіт), а також фосфата кальцію у вигляді апатиту, гідроксилапатиту, фторапатиту та карбонатапатиту, з метою дослідження томографічних ознак оксалатно-

кальцієвих та фосфатно-кальцієвих мінералів, зраки кальцієвмісних каменів були розподілені на 4 групи:

- I. Монокомпонентні оксалатно-кальцієві;
- II. Монокомпонентні фосфатно-кальцієві;
- III. Змішані, з переважним вмістом оксалатно-кальцієвого компонента (понад 50 % об. зразку);
- IV. Змішані, з переважним вмістом фосфатно-кальцієвого компонента (понад 50 % об. зразку).

Найчастіше - 86 (60,5%) зустрічалися зразки, що склалися з вевелліту й апатиту в різному відсотковому співвідношенні.

Під час вивчення рентгенівської щільності каменів, на підставі даних мультиспіральної комп'ютерної томографії, що проводилася на доопераційному етапі, було встановлено, що значення цього показника в аналізованих зразках варіювало в діапазоні 1090-1785 HU.

У результаті міжгрупового порівняння середнього значення рентгенівської щільності серед кальцієвмісних каменів, що належать до різних груп, достовірної різниці виявлено не було, що не дає підстав використовувати цей показник як індикатор мінеральної складової каменю на передопераційному етапі (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Порівняльний аналіз показників рентгенівської щільності різних мінеральних типів кальційвмісних сечових каменів (P – Kruskal–Wallis)

Мінеральний тип каменю	I n=21	II n=14	III n=45	IV n=38	P
Рентгенівська щільність каменів (HU)	1476±123 (1123-1766)	1383±293 (976 -1730)	1598±130 (1387-1785)	1499±118 (1097-1654)	0,07

У 16 (11,26%) випадках інфрачервона спектроскопія не дозволила точно ідентифікувати фосфатний компонент у складі каменю. Серед мінеральних складових, які мали однакові характеристики в інфрачервоному спектрі, та відповідали фосфату кальцію, при проведенні рентгеноструктурного аналізу в 12 (8,45%) випадках було виявлено гідроксилапатит, в 4 (2,81%) зразках - струвит (рис. 3.14).

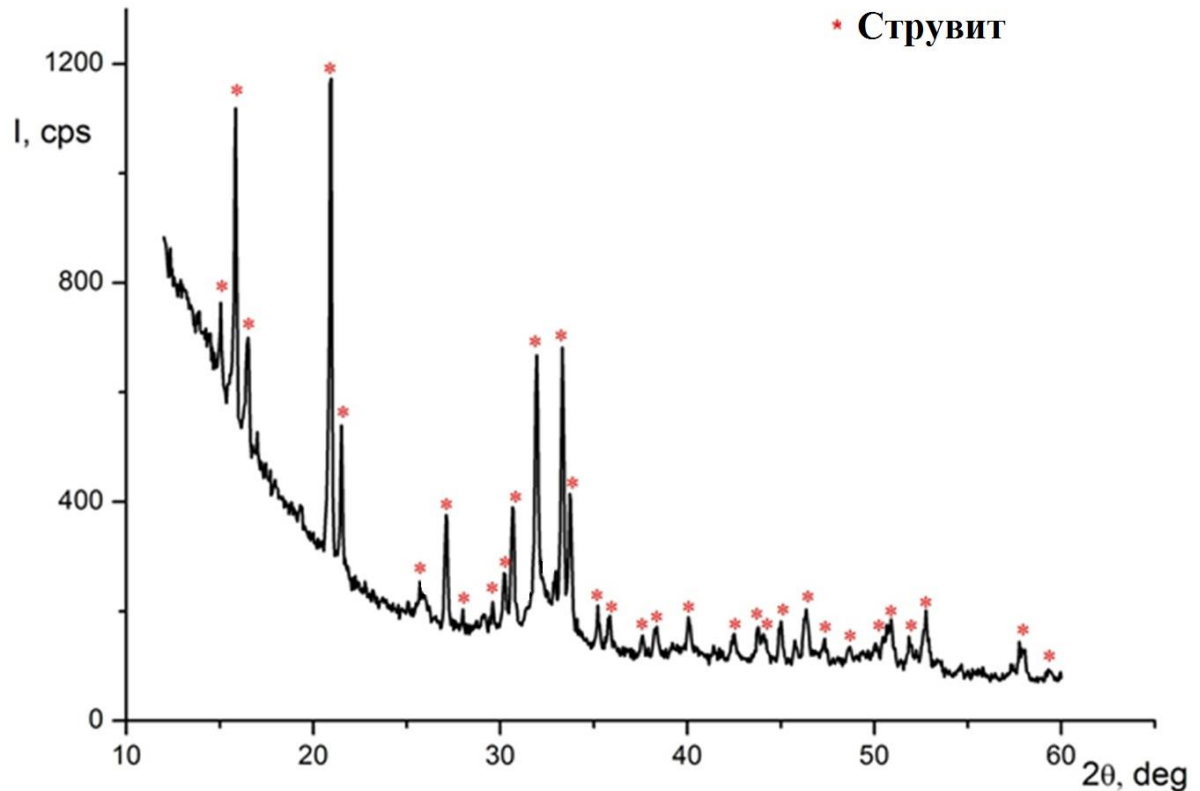


Рис.3.14 Рентгенівська дифрактограма сечового каменя.

Необхідною умовою ідентифікації мінеральних компонентів ниркового каменя, за допомогою рентгеноструктурного аналізу, є наявність кристалічної структури досліджуваного зразка. Недоліком даного методу є неможливість визначення речовин в аморфній фазі. У нашому дослідженні 8 (5,63%) зразків сечових каменів мали аморфно-кристалічну структуру, яка в інфрачервоному спектрі характеризувалася смугами поглинання, що відповідали вевеліту. Спектри зразків, які мали в своїй структурі аморфну фазу, характеризувалися широкими розмитими максимумами і низьким рівнем пропускання в ІЧ-діапазоні ($T = 30-50\%$) (рис. 3.15).

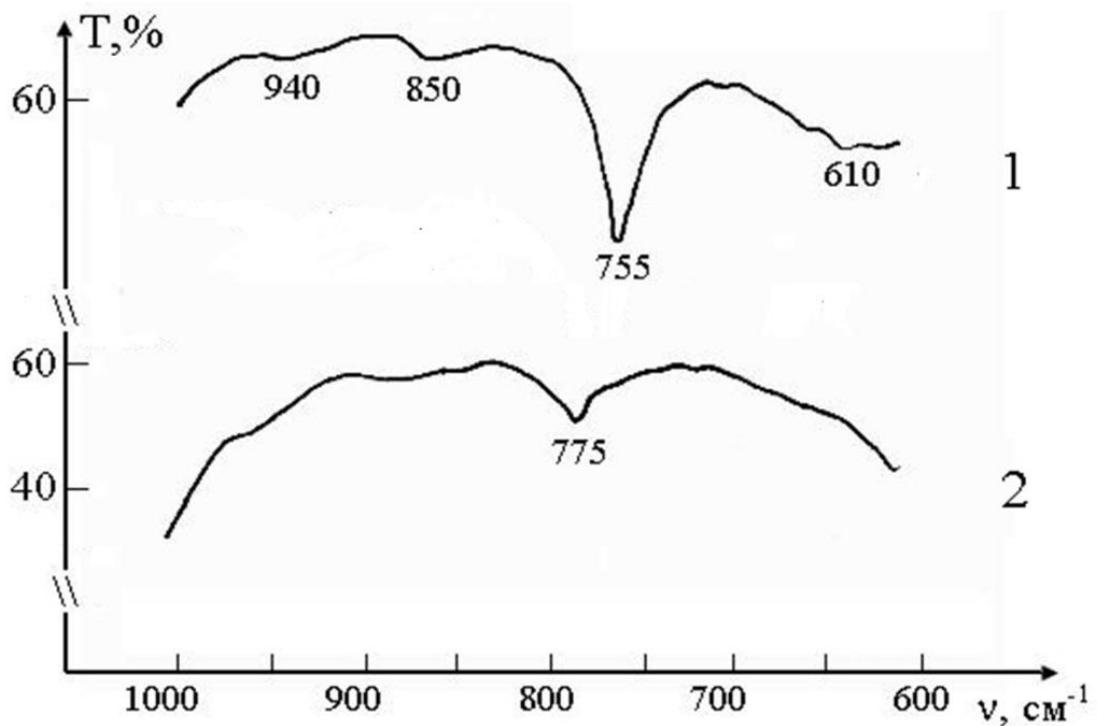


Рис. 3.15. Інфрачервоні спектри аморфно-кристалічного (1) та аморфного (2) вевеліту в діапазоні $600-1000 \text{ cm}^{-1}$.

При проведенні рентгеноструктурного аналізу даних зразків, на дифрактограмі визначалися недиференційовані ділянки у вигляді гало, що свідчать про наявність рентген-аморфної фази (рис. 3.16).

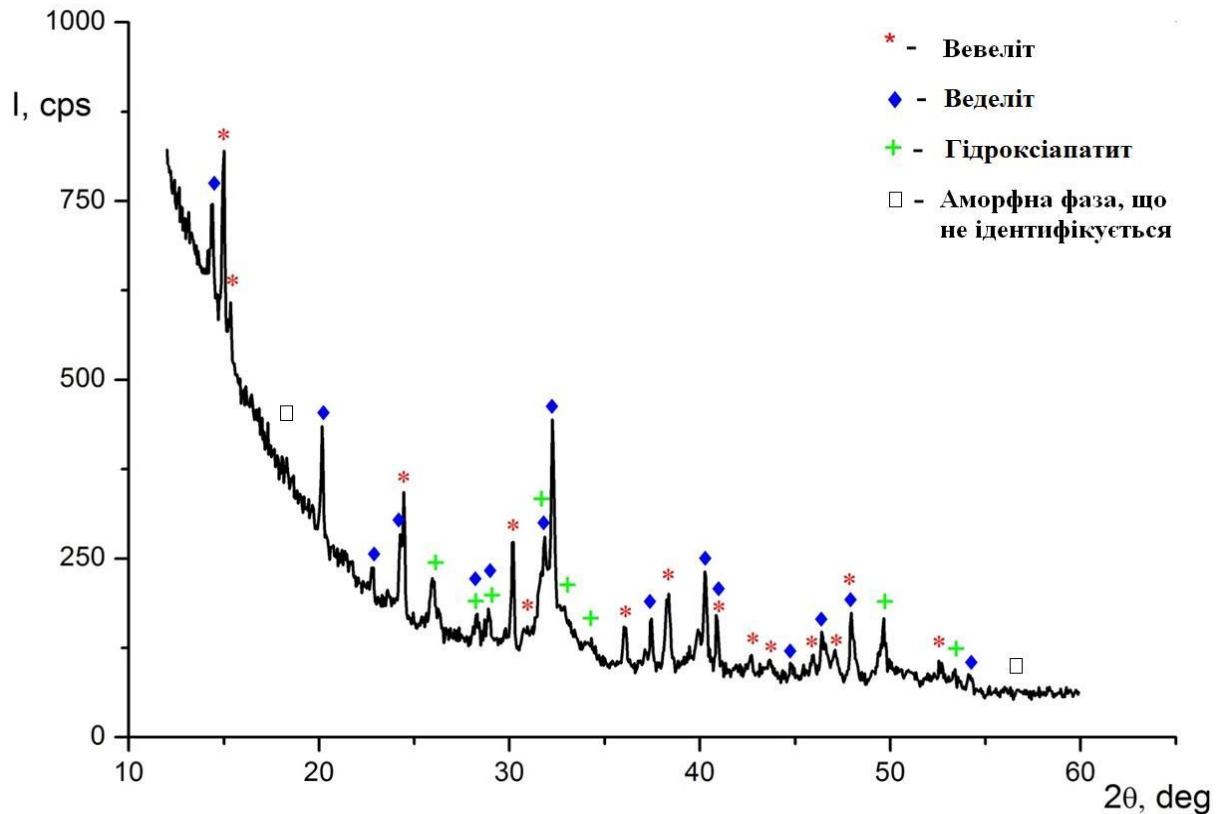


Рис. 3.16. Рентгенівська дифрактограма сечового каменя.

Резюме. Визначення мінерального складу сечових каменів є невід'ємною частиною обстеження пацієнтів з сечокам'яною хворобою з метою подальшого вибору оптимальної стратегії метафілактики даного захворювання.

Інфрачервона спектроскопія є методом першого вибору в оцінці мінерального складу сечових каменів. Виконання рентгеноструктурного аналізу доцільно в якості уточнюючої методики для ідентифікації фосфатного компонента каменів, що має кристалічну структуру, а також в разі виявлення в складі каменю рідкісних, нетипових мінералів.

Ниркові камені в переважній більшості випадків (74,64%) мають змішаний мінеральний склад, представлений двома та більше мінералами,

серед яких превалюють кальцієвмісні сполуки моногідрат оксалата кальція оксалату кальцію у вигляді вевелліту та ведделіту, а також фосфату кальцію у вигляді апатиту, гідроксилапатиту, фторапатиту, карбонатапатиту, які, залежно від стадії кристалізації, можуть знаходитися в аморфному, аморфно-кристалічному або кристалічному стані.

Рентгенівська щільність кальцієвмісних ниркових каменів, за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії, відповідає діапазону 1090-1785 НУ.

Елементний вміст ниркових каменів.

Окремим напрямком роботи було вивчення елементного складу ниркових каменів. З цією метою вперше був застосований метод гамма-активаційного аналізу на лінійному прискорювачі електронів, який дозволяє визначати присутність елементів та ізотопів у зверхмалих концентраціях. Підґрунтям к проведенню даного дослідження була низка робіт, де була виявлена присутність ізотопів урану ^{235}U та ^{238}U у питній воді, ґрунті та деяких рослинах на території Харківській області [181], а також депонування їх у кальцієвмісних тканинах людини (кістках та зубах) [182].

Вміст елементів та ізотопів був досліджений у зразках ниркових каменів, отриманих в результаті малоінвазивних оперативних втручань (екстракорпоральної ударно-хвильової, уретероскопічної та перкутанної літотрипсії) з приводу сечокам'яної хвороби у 57 пацієнтів (36 чоловіків та 21 жінки) віком від 20 до 79 років (середній вік – $41,57 \pm 15,34$ років). На першому етапі дослідження проводилася оцінка мінерального складу ниркових каменів за допомогою інфрачервоної спектроскопії (ІЧС) на ІЧС-спектрофотометрі ІКС-29 в спектральному діапазоні $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$.

У нашому дослідженні, за результатами ІЧС, більшість досліджуваних ниркових каменів – 48 (84,2 %) мали у своєму складі кальцієві сполуки у вигляді моногідрату оксалатау кальцію (вевелліт), дігідрату оксалатау кальцію (ведделіт), фосфату кальцію (апатит, гідроксиапатит, фторапатит,

карбонатапатит). Решта зразків – 9 (15,8 %) склалися з сечової кислоти. У більшості випадків – 41 (72 %) кальцієвмісні камені мали змішаний мінеральний склад, представлений двома та більше мінеральними компонентами. Найчастіше зустрічалися зразки, які являли собою комбінацію вевелліту та гідроксиapatиту у різних відсоткових співвідношеннях.

Кальцієвмісні ниркові камені надалі досліджувались на присутність елементів та ізотопів на лінійному прискорювачі електронів Національного наукового центру «Харківський фізико-технічний інститут» за допомогою гамма-активаційного аналізу. Для активації зразків було використано гальмівне гамма-випромінювання, яке генерується пучком електронів з енергією $E=22$ MeV та током 500 мкА. Спектри гамма-випромінювання зразків після їх активації вимірювались на Ge(Li)-детекторі об'ємом 50 см^3 та енергетичним розподіленням 2,8 кеВ при енергії 1333 кеВ. Ідентифікація радіонуклідів проводилась по характерним гамма-лініям та періодам напіврозпаду ядер. Для кількісного визначення вмісту елементів в зразку використовувались спеціально виготовлені еталонні зразки.

Після гамма активації досліджуваних зразків на ЛПЕ з $E= 22$ MeV, $I=500$ μ А по інтенсивностям ліній гамма спектрів на Ge(Li)- детекторі з енергетичним розділенням 3,2 кеВ по лінії 1333 кеВ були зареєстровані такі елементи, як Si, Rb, F, Cl, на рівні $\sim 10^{-4}\%$ мас та ізотопи $^{212,214}\text{Pb}$, ^{40}K , $^{235,238}\text{U}$, ^{214}Bi у слідових концентраціях (~ 1 ppm) Наявність F в ниркових каменях може сприяти формуванню стійких центрів кристалізації та здійснювати заміщення груп OH^- на F^- іон. Накопичення в ниркових каменях слідів (~ 1 ppm) $^{212,214}\text{Pb}$, ^{40}K , $^{235,238}\text{U}$, ^{214}Bi може бути пов'язано з регіональними особливостями вмісту цих елементів в навколишньому середовищі та харчових ланцюжках (рис.3.17).

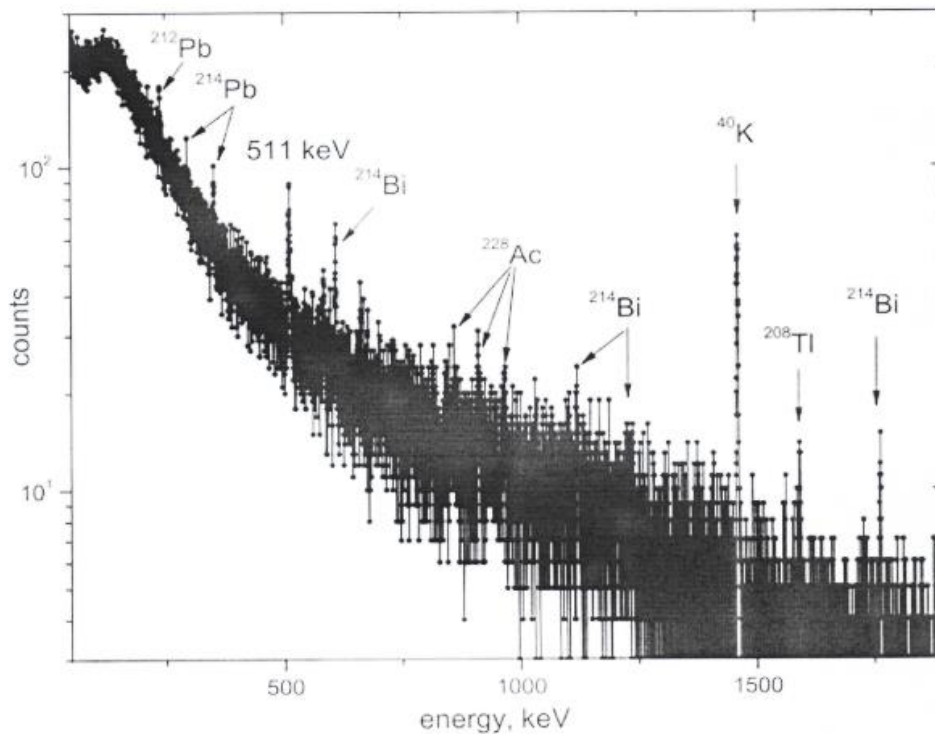


Рис. 3.17. Спектр гамма випромінювання зразків кальцієвмісних ниркових каменів, виміряний після їх активації на лінійному прискорювачі електронів. Лінія ^{228}Ac відповідає розпаду урану.

Примітка: використана диференційована шкала без рівномірного розподілу

Уран є одним з найбільш досліджених актиноїдів, який широко використовується в атомній промисловості та може накопичуватись у питній воді, ґрунті, рослинах та кальцієвмісних тканинах організму. Джерелами надходження урану в організм людини є вода та харчові продукти рослинного й тваринного походження [181].

Екскреція урану з сечею може викликати пошкодження ниркових структур, в особливості проксимальних каналців, які є мішенню для урану та інших актиноїдів [230]. Аналогічні зміни можуть відбуватися у разі депонування урану в ниркових каменях у хворих на сечокам'яну хворобу. Нефротоксична дія урану доведена експериментальними й клінічними дослідженнями та характеризується зниженням клубочкової фільтрації,

збільшенням екскреції електролітів (натрію, калію, магнію, кальцію та неорганічного фосфату), підвищенням активності лактататдегідрогенази, яка є неспецифічним маркером ураження ниркової тканини, а також ферментів-маркерів тубулярного пошкодження – N-ацетилглюкозамінідази та лужної фосфатази [231].

Використання гамма-активаційного аналізу по визначенню макро- та мікроелементів в ниркових каменях в кореляції з дослідженнями по кристалооптиці дають принципово нову інформацію об особливостях мікроморфології зразків.

Резюме. У кальційвмісних ниркових каменях виявлений вміст елементів Si, Rb, хлор, фтор на рівні $10^{-40}\%$ мас , а також та депонування ізотопів $^{212,214}\text{Pb}$, ^{40}K , $^{235,238}\text{U}$, у слідових концентраціях ($\sim 1\text{ppm}$), які можуть мати потенціально токсичний вплив на ниркові структури.

3.3. Гендерні та вікові особливості сечокам'яної хвороби та мінерального складу сечових каменів

Динаміка поширеності та статеві-вікова характеристика сечокам'яної хвороби була оцінена на прикладі Харківської області. Проведено ретроспективний аналіз динаміки епідеміологічних показників сечокам'яної хвороби в Харківській області за період 2010–2019 рр. на підставі даних Державних і галузевих статистичних звітів закладів Охорони здоров'я Харківської області за 2010–2019 рр. Досліджено поширеність та захворюваність на СКХ з урахуванням гендерних та вікових критеріїв, а також місця проживання. З цією метою пацієнти були розподілені на групи відповідно до віку (підлітки, працездатний вік, старші працездатного віку) та місця проживання (міська та сільська місцевість).

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що сечокам'яна хвороба в Харківській області займає 2 місце серед хвороб сечовидільної системи після інфекцій сечовивідних шляхів. Поширеність

даного захворювання серед дорослого населення (18 років та старші) за десятирічний період має тенденцію до зростання, сумарний приріст цього показника за десятирічний період складає 4%. Аналізуючи вікову структуру пацієнтів з СКХ, привертає увагу той факт, що поширеність даного захворювання за весь період спостереження була вище серед пацієнтів старшого працездатного віку. Слід зауважити, що характер та напрямок змін показника поширеності СКХ протягом останніх 10 років мав протилежні тенденції. До 2016 року включно констатовалося щорічне збільшення даного показника в середньому на 2,7%, але починаючи з 2017 року спостерігається його зниження за рахунок зменшення кількості випадків даного захворювання серед пацієнтів, старших працездатного віку (рис. 3.18).

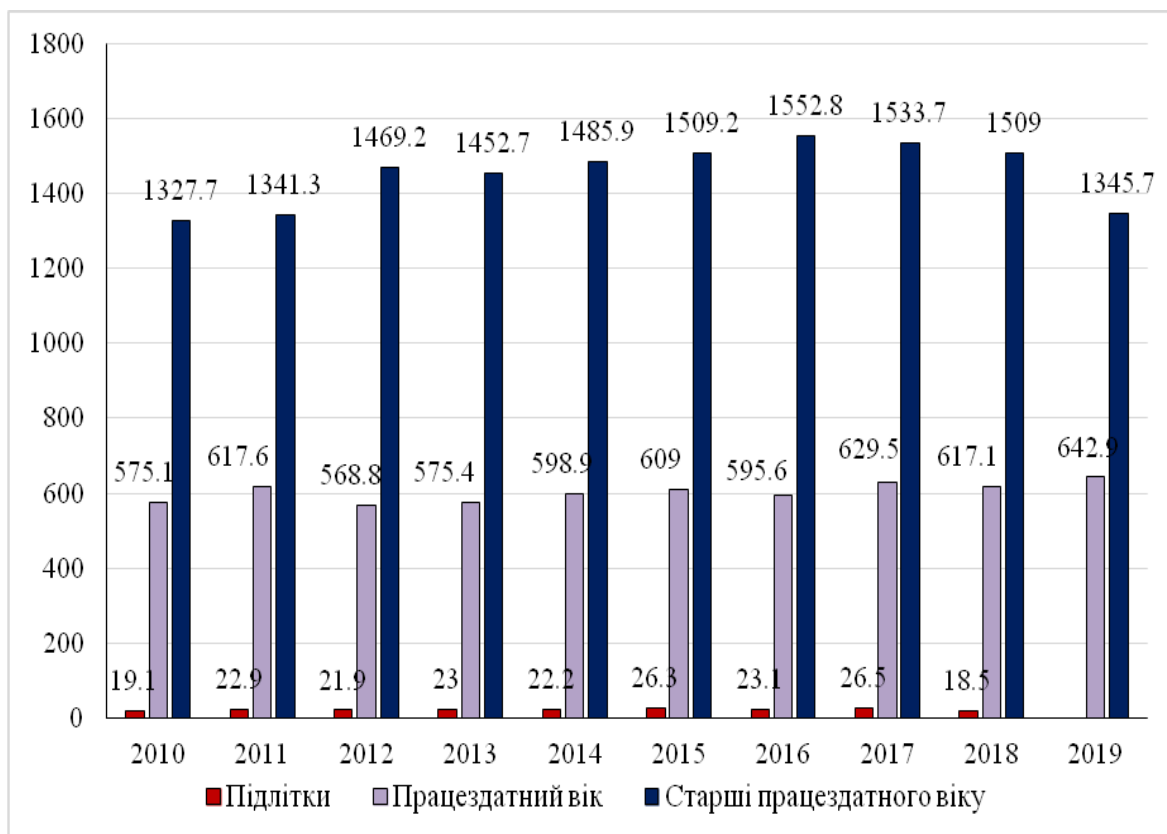


Рис. 3.18. Вікова структура поширеності сечокам'яної хвороби в Харківській області у 2010-2019 рр. (в перерахунку на 100 тис. населення).

Екстраполюючи тренди показників поширеності СКХ у різних вікових категоріях на найближчі п'ять років, можна відзначити, що в Харківській області слід очікувати підвищення кількості випадків СКХ серед осіб працездатного віку при одночасному зниженні даного показника у старшій віковій категорії (рис. 3.19 – 3.20).

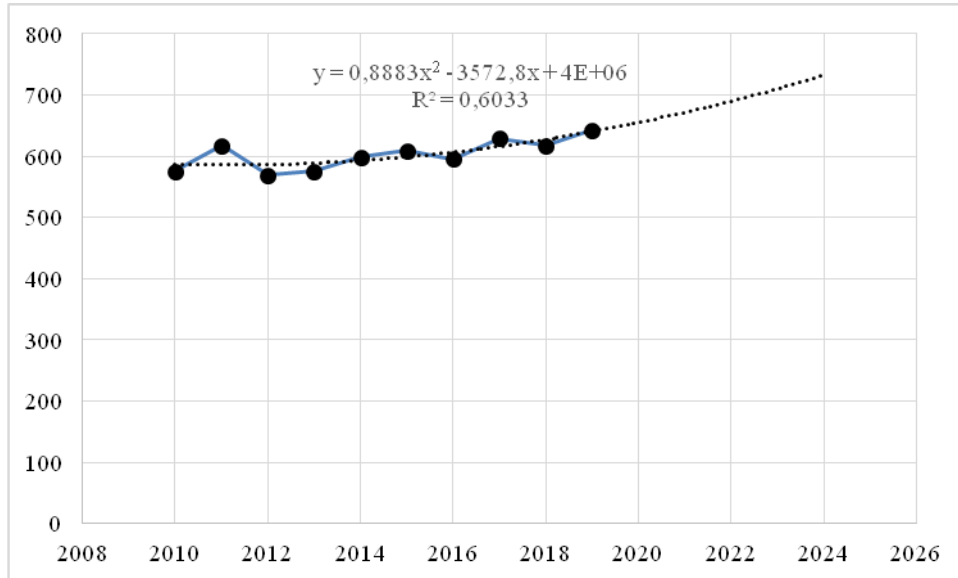


Рис. 3.19. Динаміка поширеності сечокам'яної хвороби серед осіб працездатного віку та її прогнозування до 2024 року (в перерахунку на 100 тис. населення).

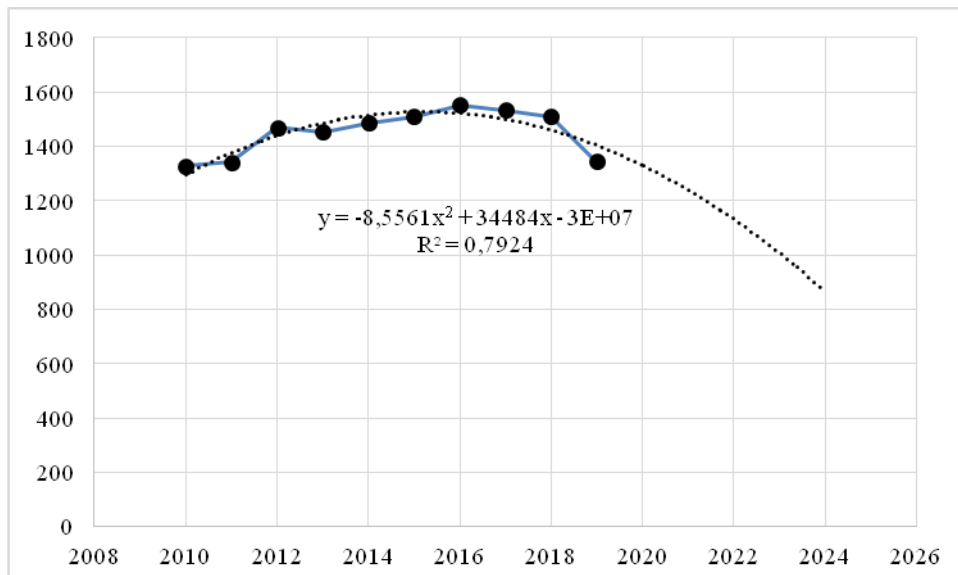


Рис. 3.20. Динаміка поширеності сечокам'яної хвороби серед осіб, старших працездатного віку та її прогнозування до 2024 року (в перерахунку на 100 тис. населення).

За статевою ознакою, достовірної різниці в інтенсивному показнику поширеності СКХ виявлено не було (рис. 3.21).

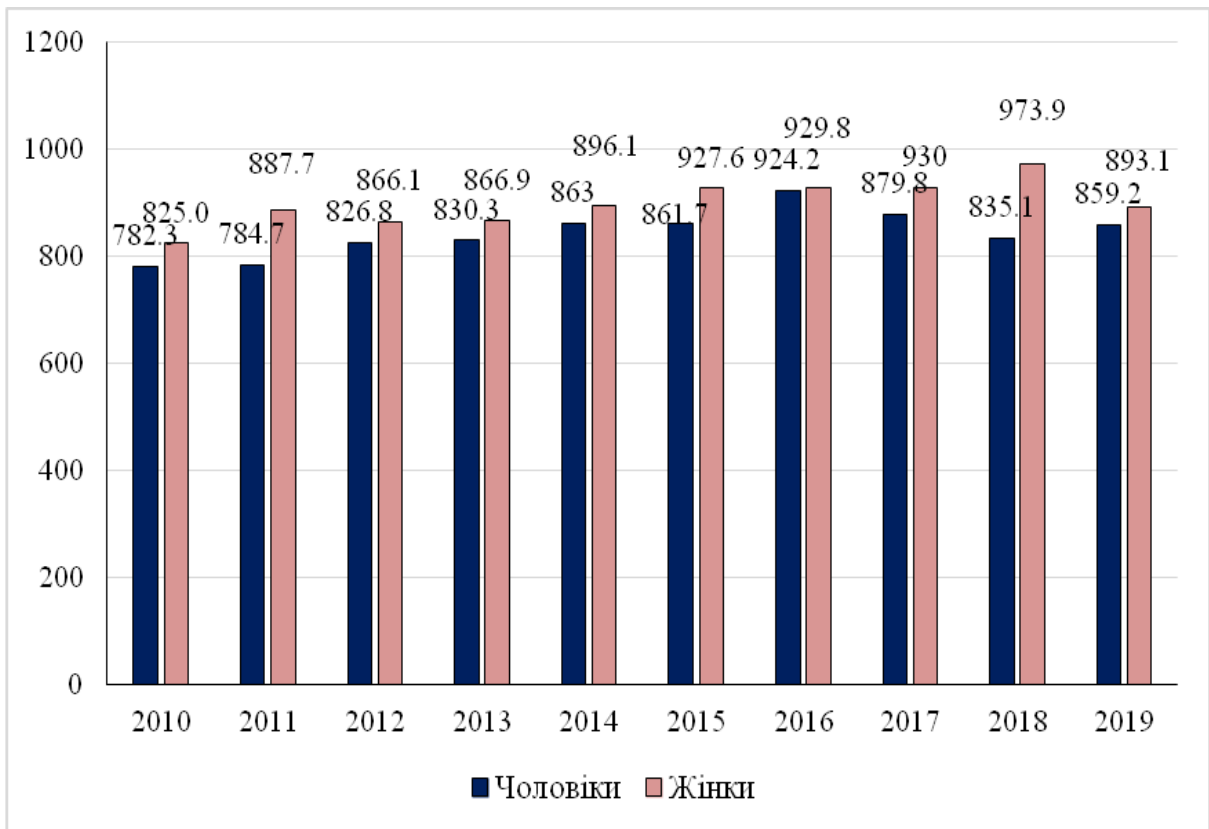


Рис. 3.21 Статева структура поширеності сечокам'яної хвороби в Харківській області у 2010–2019 рр. (в перерахунку на 100 тис. населення).

При аналізі показників поширеності СКХ, в аспекті місцевості проживання, були встановлені переважно вищі їх рівні серед міського населення. І тільки наприкінці досліджуваного періоду поширеність була вищою серед сільських мешканців (рис. 3.22).

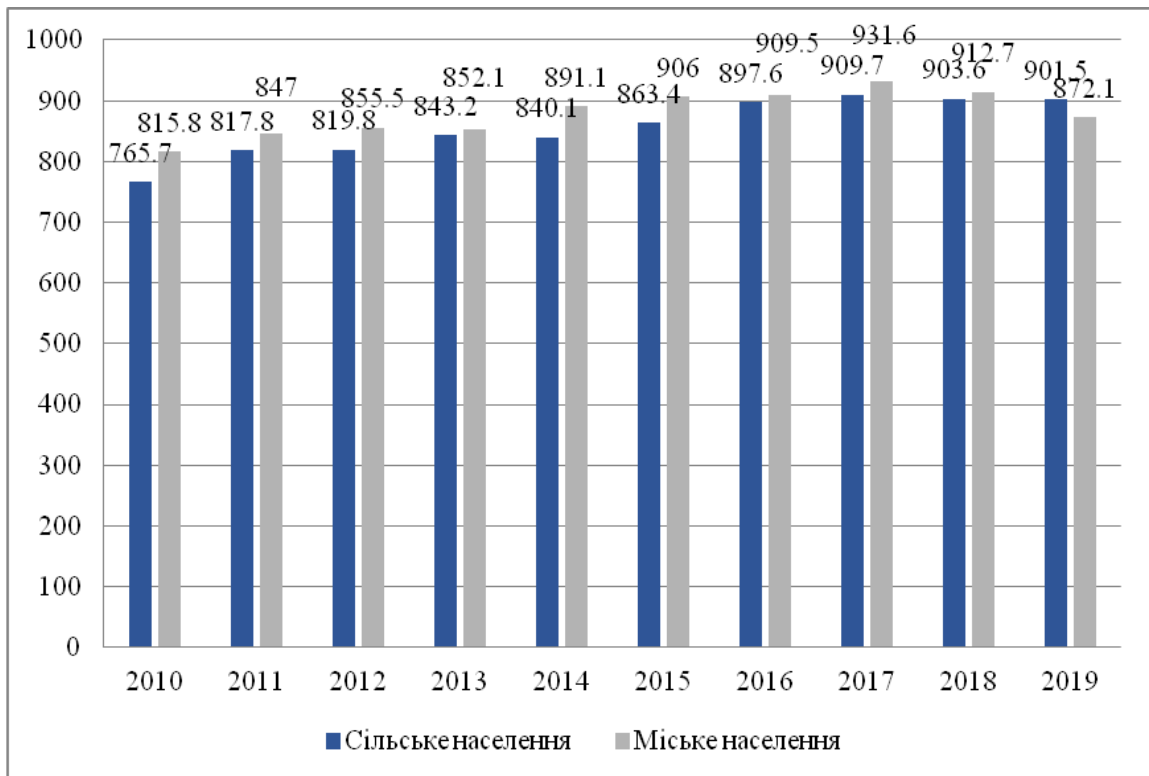


Рис. 3.22. Динаміка поширеності сечокам'яної хвороби серед міського та сільського населення Харківської області у 2010–2019 рр. (в перерахунку на 100 тис. населення).

Аналізуючи захворюваність на СКХ, було встановлено зниження даного показника, як в цілому, так і в різних вікових групах (рис. 3.23).

Вірогідною причиною зниження реєстрації первинних випадків СКХ в останній час можуть бути сучасні економічні та соціальні реалії, які полягають у недостатньому охопленні населення профілактичними оглядами, неналежному ставленні населення до стану свого здоров'я, збільшенні кількості приватних закладів охорони здоров'я, порядок статистичної звітності яких є недостатньо врегульованим на законодавчому рівні. Аналогічні тенденції спостерігалися при аналізі показників захворюваності в інших областях України [311].

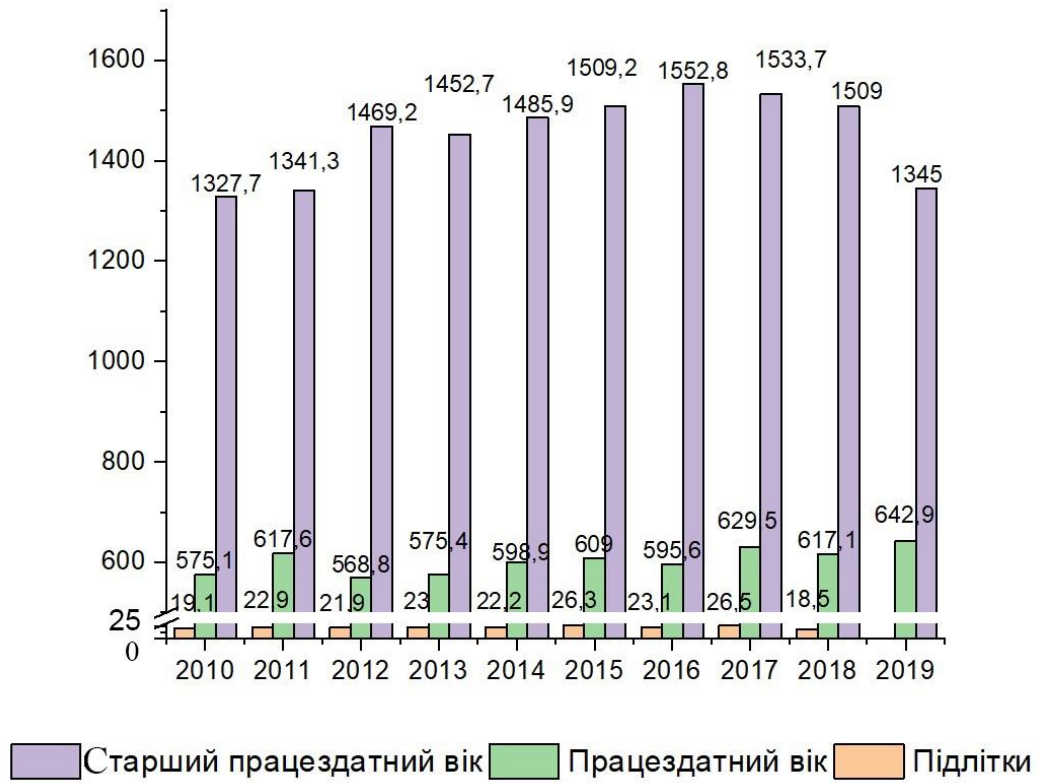


Рис. 3.23. Вікова структура захворюваності на сечокам'яну хворобу в Харківській області у 2010–2019 рр. (в перерахунку на 100 тис. населення).

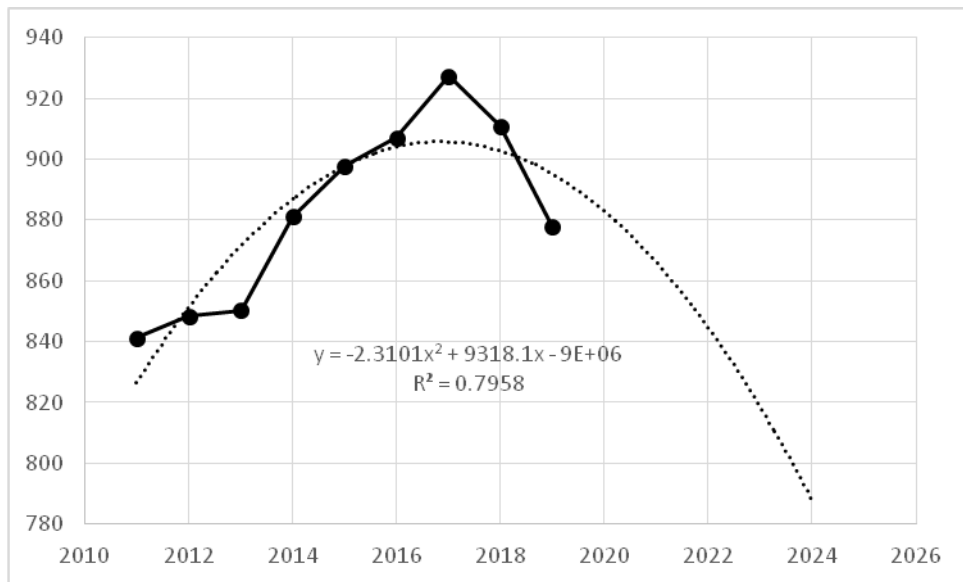


Рис. 3.24. Динаміка загальної поширеності сечокам'яної хвороби та її прогнозування до 2024 року, на 100 тис. дорослого населення.

З показників минулих років трендове моделювання дозволило спрогнозувати тенденцію показників захворюваності. При екстраполіруванні трендів показників захворюваності у майбутнє можна відзначити, що найближчі 5 років нами прогнозується значне зниження зростання ($R^2=0,796$) загальної поширеності нирковокам'яного захворювання.

Була досліджена залежність мінерального складу сечових каменів від гендерних і вікових особливостей пацієнтів.

Мінеральний склад сечових каменів, отриманих в результаті самостійного відходження, а також внаслідок застосування малоінвазивних хірургічних методів (екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія, перкутанна нефролітотрипсія, контактна уретеролітотрипсія) був вивчений у 61 пацієнта з сечокам'яною хворобою (чоловіків - 40, жінок - 21) віком від 24 до 69 років (середній вік – $45,70 \pm 11,96$ років). Отриманий інфрачервоний спектр порівнювали з еталонним спектром відомих хімічних сполук. За результатами ІЧС оцінювали кількісний і якісний склад сечових каменів. У зразках, що мають змішаний мінеральний склад визначався домінуючий компонент, об'ємна частка якого становила понад 50% об. зразка. На підставі домінуючого мінералу визначався мінеральний тип каменю, після чого за даними медичної документації, проводився ретроспективний аналіз частоти виявлення каменів різного мінерального типу в групах пацієнтів з різними статевими і віковими характеристиками.

У більшості пацієнтів – 45 (73,77%) мав місце змішаний склад каменя, що складається з двох і більше мінеральних компонентів. Залежно від домінуючого компонента, об'ємна частка якого що становить більше 50% об. зразка, сечові камені були класифіковані на 3 мінеральні типи: 1 тип – оксалатно-кальцієві конкременти, домінуючий компонент яких представлений оксалатом кальцію у вигляді моногідрату (вевеліт) або дигідрату (веделіт); 2 тип – фосфатно-кальцієві, у яких більше 50% об.

представлено апатитом, гідроксилапатитом або фторапатитом; 3 тип – камені, домінуючою субстанцією яких є сечова кислота або дигідрат сечової кислоти. В одиничних зразках каменів 2 і 3 типів визначалися арагоніт, кальцію карбонат, струвіт, цистин, урат амонію.

Більшість зразків сечових каменів було представлено камінням 1 типу, який достовірно частіше виявлявся у пацієнтів чоловічої статі (табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

Розподіл мінеральних типів сечових каменів в залежності від статі пацієнтів

Мінеральний тип сечового каменю	Загальна кількість пацієнтів N=61	Чоловіки N=40	Жінки N=21	P-value
Тип I	29,00 (47,54%)	22,00 (55,00%)	7,00 (33,33%)	0,002 [†]
Тип II	15,00 (24,59%)	5,00 (12,50%)	10,00 (47,62%)	>0,05 [‡]
Тип III	17,00 (27,87%)	13,00 (32,50%)	4,00 (19,05%)	>0,05 [‡]

Примітки: [†] - достовірність відмінностей, згідно з критерієм згоди Пірсона (χ^2), на рівні значущості $p \leq 0,05$; [‡] - достовірність відмінностей, згідно з критерієм Фішера, на рівні значущості $p \leq 0,05$

Є відомості про більш часте виявлення фосфатно-кальцієвих каменів серед жінок, уратних - серед чоловіків, проте в нашому дослідженні гендерної залежності в поширеності каменів 2 і 3 типів виявлено не було.

Сечові камені 1 типу відзначалися у всіх вікових категоріях, з переважанням у пацієнтів у віці 30-39 років (41,38%). У старших вікових групах спостерігалось зниження кількості випадків каменеутворення 1 типу з мінімальним значенням цього показника серед пацієнтів у віці 60-69 років (6,90%).

Віковий розподіл каменів 2 типу мав подібні характеристики, при цьому максимальна кількість хворих з даним типом каменів належала до

вікового діапазону 40-49 років (40%), з подальшим зниженням даного показника в старших вікових групах.

Мінімальна кількість випадків каменеутворення 3 типу було зареєстровано серед пацієнтів у віці 30-39 років (8,33%). У наступних вікових періодах збільшувалася кількісне присутність даного типу каменів з максимальним значенням в віковому діапазоні 50-59 років (41,67%) (рис. 3.25).

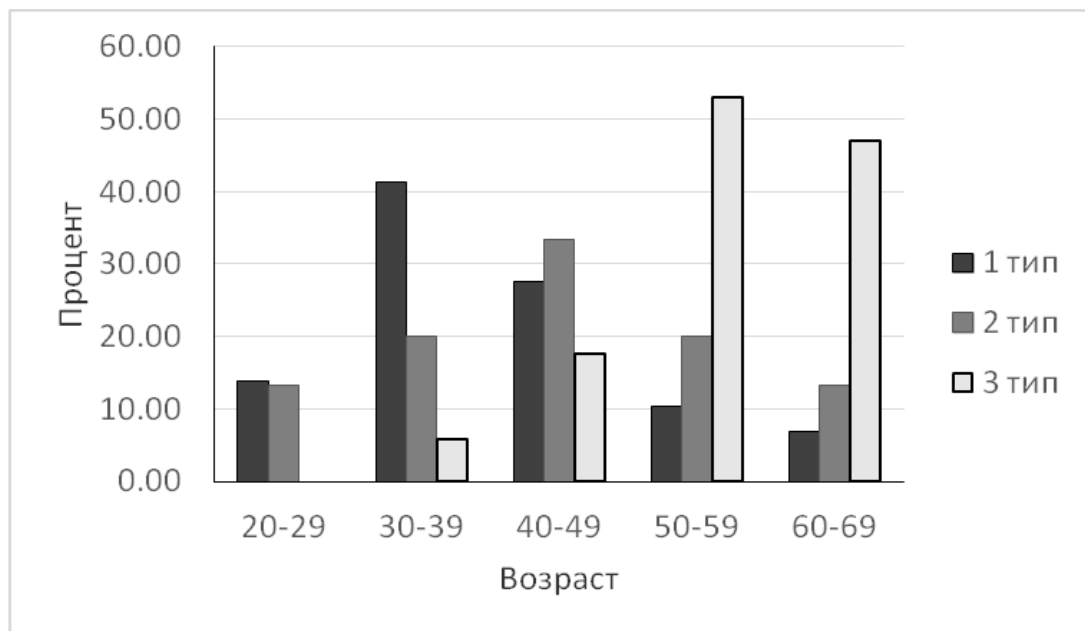


Рис. 3.25. Розподіл мінеральних типів сечових каменів в залежності від віку пацієнтів

Резюме. Поширеність сечокам'яної хвороби за період 2010–2019 роки в Харківській області має тенденцію до зростання серед дорослого населення працездатного віку. Особливостей статевої структури даного показника виявлено не було. Встановлені переважно вищі рівні розповсюдженості сечокам'яної хвороби серед мешканців міст.

При екстраполіруванні трендів показників захворюваності у майбутнє можна відзначити, що найближчі 5 років нами прогнозується значне зниження зростання ($R^2=0,796$) загальної поширеності сечокам'яної хвороби.

Утворення оксалатно-кальцієвих сечових каменів найбільш характерно для чоловіків, пік захворюваності припадає на вік 40-49 років. Гендерних особливостей розподілу каменів, домінуючими компонентами яких є кальцію фосфат і сечова кислота виявлено не було. Частота виявлення каменів з сечової кислоти збільшується з віком, зворотна залежність характерна для вікового розподілу фосфатно-кальцієвих конкрементів.

3.4. Візуальна діагностика структурно-композиційних особливостей ниркових каменів

Сучасні протоколи лікування даної патології передбачають застосування неінвазивних та малоінвазивних методик, принцип яких полягає в екстра- або інтракорпоральній деструкції конкременту з подальшою елімінацією його фрагментів. Характер фрагментації каменю визначається видом і структурним станом мінеральних компонентів, що входять до його складу, і є одним із факторів, що впливають на результати лікування. Оцінити структурно-композиційні особливості ниркового каміння можливо шляхом лабораторного аналізу їх зразків, отриманих в результаті проведення описаних вище лікувальних методик. Однак у клінічній практиці важливе значення має визначення фізико-хімічних властивостей каменю на етапі передопераційної діагностики.

Даний розділ роботи присвячений вивченню особливостей томографічних зображень ниркових каменів, різних структурних типів, отриманих в результаті малоінвазивних оперативних втручань з приводу сечокам'яної хвороби у 63 пацієнтів, віком 20–73 років (середній вік складав $46,4 \pm 8,5$ років).

При проведенні кристалооптичного аналізу зразків сечового каміння було встановлено, що незалежно від мінерального складу каменю, неорганічні компоненти, що входять до його складу, перебувають в

аморфному або кристалічному стані. В залежності від об'ємного співвідношення аморфної та кристалічної фаз, були визначені 3 структурних типи ниркових каменів. Структурний тип А: аморфно-кристалічна структура, з переважним вмістом аморфної фази (ОЧКФ <50 %об), мікроскопічно представленої аморфним компонентом з одиничними з центрами кристалізації та дрібнокристалічними включеннями. Структурний тип В: аморфно-кристалічна структура, з переважним вмістом кристалічної фази (ОЧКФ >50 %об), в основному представленою дрібнокристалічною масою, серед якої зустрічаються сформовані зерна кристалів з різним ступенем прозорості. Структурний тип С: аморфна фаза відсутня, зразок повністю представлений кристалічними фазами (ОЧКФ = 100 %об), основними компонентами яких є сформовані кристали у вигляді зерен з характерними структурними особливостями, в залежності від типу мінералу.

При візуальній оцінці томографічних зображень каменів різних структурних типів було виявлено різний ступінь їх колірної насиченості. Колірна неоднорідність сечових каменів чітко диференціювалася в режимах перегляду, у яких значення WL знаходилося в діапазоні 650–750. Для кількісного аналізу та об'єктивізації колірних характеристик зображень була застосована програма ImageJ, яка була розроблена Національним інститутом здоров'я (США) та застосовується для цифрової обробки медичних зображень [183,184].

У даному дослідженні, при аналізі томографічних зображень сечового каміння за допомогою програмного забезпечення ImageJ, було виявлено, що камені різного структурного типу характеризувалися різною величиною середньої інтенсивності пікселів (СІП) (рис. 3.26, рис. 3.27, рис. 3.28).

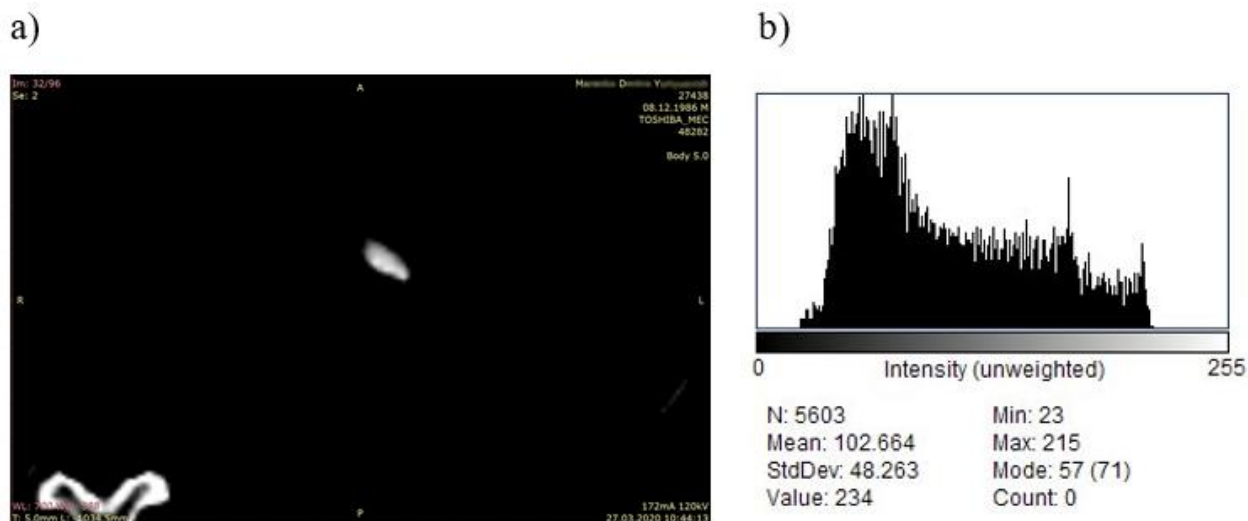


Рис.3.26. Томографічне зображення ниркового каменю (структурний тип А): 800-кратне збільшення, WL=700 (a) та відповідна йому ImageJ-гістограма (b).

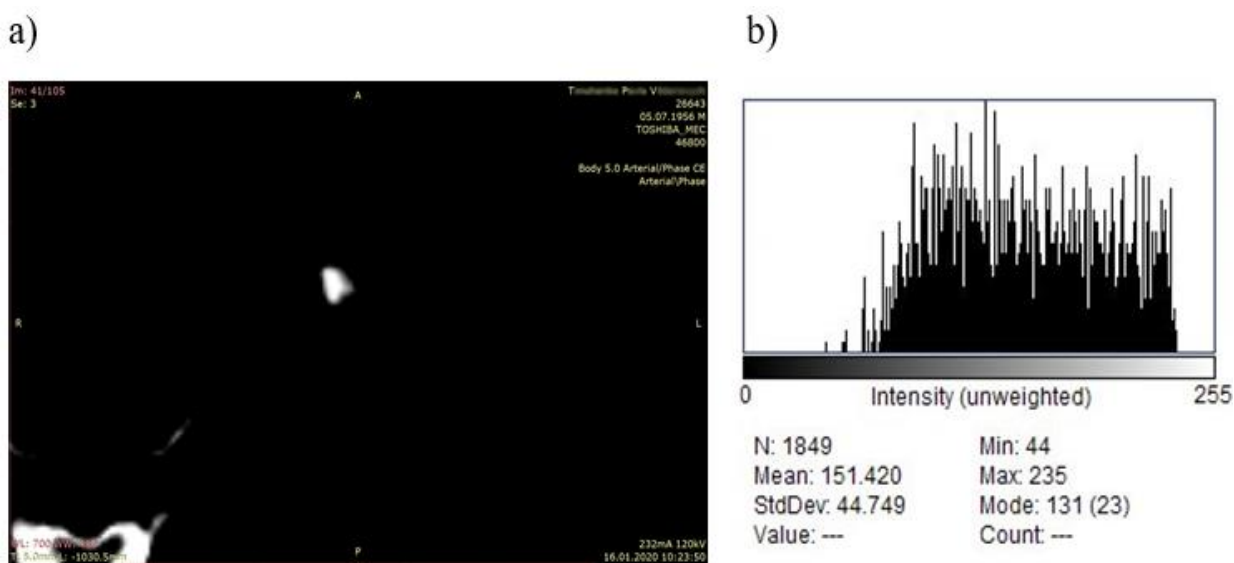


Рис. 3.27. Томографічне зображення ниркового каменю (структурний тип В): 800-кратне збільшення, WL=700 (a) та відповідна йому ImageJ-гістограма (b).

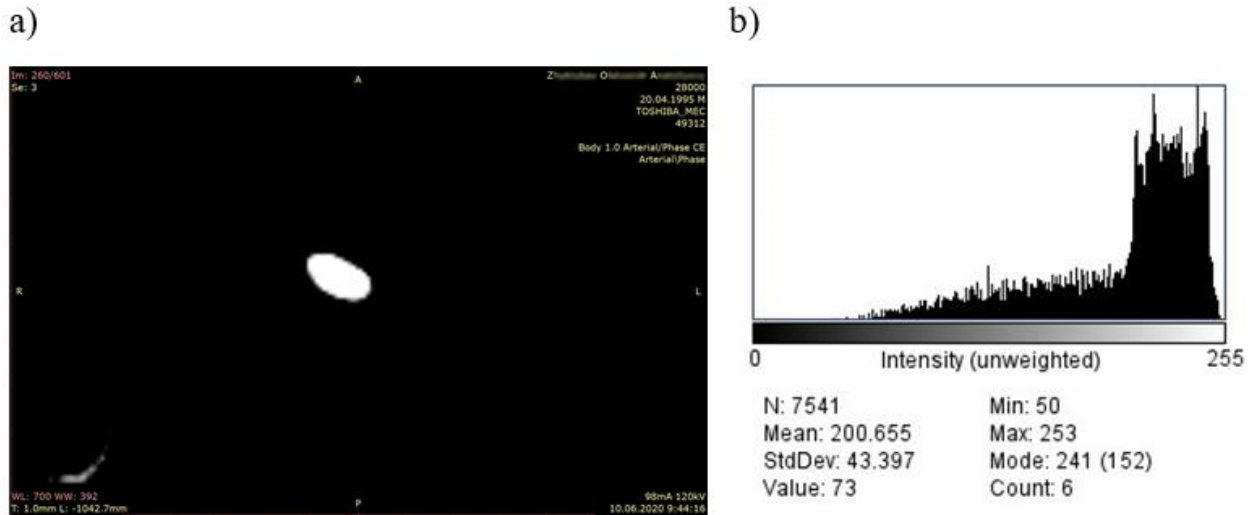


Рис. 3.28. Томографічне зображення ниркового каменю (структурний тип С): 800-кратне збільшення, WL=700 (a) та відповідна йому ImageJ-гістограма (b).

При збільшенні кількісної присутності кристалічної фази у структурі каменю, спостерігалось зростання середньої інтенсивності пікселів у його томографічному зображенні. При проведенні кореляційного аналізу між показниками ОЧКФ та СІП була виявлена статистично достовірна залежність позитивної спрямованості ($p < 0,05$; $r = 0,51$), що дозволяє розглядати показник ІІ як томографічний критерій структурного стану ниркового каменю, який характеризує ступінь кристалічності його мінеральних складових.

Виходячи з результатів даного дослідження, мінімальне та максимальне значення середньої інтенсивності пікселів сечових каменів були 84 та 206 відповідно. Пропорціональний розподіл значень даного показника в межах діапазону дозволив виділити 3 ступеня кристалічності ниркових каменів (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Розподіл ступенів кристалчності ниркових каменів в залежності від середньої інтенсивності пікселів сечових каменів

Ступінь кристалчності	1 ступінь	2 ступінь	3 ступінь
СП	84 - 124	125 - 165	166 - 206

Резюме. Структурний стан ниркового каменю визначається об'ємним співвідношенням аморфної та кристалічної фаз його мінеральних сполук. Збільшення об'ємної частки кристалічної фази у структурі каменя характеризується збільшенням показника середньої інтенсивності пікселів, що визначається шляхом кількісного аналізу його зображень на мультиспіральних комп'ютерних томограмах, за допомогою програмного забезпечення ImageJ. Даний показник слід використовувати в якості томографічного критерію оцінки структурного стану ниркових каменів, який характеризує ступінь кристалчності його мінеральних компонентів, що є доцільним в аспекті вибору оптимального методу літотріпсії.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Колупаєв С.М., Лісовий В.М., Березняк О.П. Інфрачервона спектроскопія в оцінюванні мінерального складу ниркових каменів. //Медицина сьогодні і завтра. - 2019. - №4(85). – С.4-9.
2. Колупаєв С.М., Березняк О.П. Гендерні та вікові особливості мінерального складу сечових каменів у пацієнтів з сечокам'яною хворобою. //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020 – Том 5, № 6 (28). - С.124-128.
3. Колупаєв С.М., Березняк О.П. Можливості інфрачервоної спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу в оцінці мінерального складу сечових каменів. //Актуальні проблеми сучасної медицини – 2020 - Том 20,

Випуск 4 (72). – С. 136-140.

4. Kolupayev S, Lesovoy V, Bereznyak E, Andoniev N, Shchukin D. Structure Types of Kidney Stones and Their Susceptibility to Shock Wave Fragmentation. // *Acta inform med.* – 2021. - 29(1). – P. 26-31.
5. Колупаєв С.М., Лісовий В.М., Демченко В.М., Алтухов О.О., Олянич С.А. Томографічні критерії оцінки структурного стану ниркових каменів. // *Медицина сьогодні і завтра.* - 2021. - №90(4). – 40-47.
6. Kolupayev, S., Lesovoy, V., Andoniev, N., Bereznyak, E., & Lisova, M. (2022). Crystal-optical characteristics and features of the mineral composition of urinary tract stones. *Azerbaijan Medical Journal*, (1), 111–116. <https://doi.org/10.34921/amj.2022.1.018>
7. Kolupayev S.M., Lesovoy V.M., Andoniev N.M., Bielievtsova I.S., Lisova M.A. Possibilities of multislice computed tomography in assessing the structural and compositional features of calcium-containing urinary stones. // *Буковинський медичний вісник.* - 2022. - Т. 26, № 4 (104). С. 58-62.
8. Колупаєв С.М., Лісовий В.М., Дикий М.П., Медведєва О.П., Черняк М.Є. Регіональні особливості депонування радіоактивного урану у ниркових каменях хворих на сечокам'яну хворобу. // *Експериментальна і клінічна медицина.* – 2022. - 91(2). - 33-37.
9. Колупаєв С.М., Демченко В.М., Черняк М.Є., Лісова Г.В. Динаміка поширеності та статево-вікова характеристика сечокам'яної хвороби в Харківській області. // *Експериментальна і клінічна медицина.* - 2022. - № 91(1). – С. 63-70

РОЗДІЛ 4

ЕЛІМІНАЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ВЕРХНІХ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ У ПАЦІЄНТІВ З СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ

4.1. Елімінаційна здатність сечоводу у пацієнтів з нефролітазом

У даному дослідженні проведено аналіз перистальтичної активності сечоводу у пацієнтів з каменями нирки, яка може визначати його здатність до елімінації фрагментів каменя. До дослідження було включено 134 пацієнти (чоловіків – 74, жінок – 60) з необструктивним камінням ниркової миски.

Всім пацієнтам було проведено клініко-лабораторне обстеження, яке включало оцінку показників загального аналізу крові та сечі, біохімічних показників крові (сечовина, креатинін), мультиспіральна комп'ютерна томографія з контрастуванням на рентгенівському комп'ютерному томографі Toshiba Aquilion 16. У дослідження були включені пацієнти з необструктивними каменями ниркової миски, що мають подібні томографічні параметри: максимальний лінійний розмір 10-15 мм, рентгенівська щільність 1000-1500 HU.

Елімінаційна здатність сечовивідних шляхів визначалася на підставі оцінки перистальтичної активності сечоводу на стороні ураження шляхом вивчення доплерівських параметрів сечовідних струменів (рис 4.1). Перед дослідженням пацієнтам було запропоновано випорожнити сечовий міхур з подальшою гідратацією, яка передбачала прийом 700 мл води (приблизно 20–30 мл/кг), розділених на три дози з інтервалом 5 хвилин. Ультразвукове дослідження сечоводових викидів починалося приблизно через 10 хвилин після останньої дози. З метою візуалізації сечовідних струменів ультразвуковий датчик розміщували в надлобковій ділянці таким чином, щоб площина сканування проходила через вічка сечоводів. Доплерівський кут встановлювався в межах 30 ° - 60 °. Були оцінені такі доплерівські

параметри сечовідних струменів: форма доплерівського спектру, тривалість (Т), пікова (ПШ) та середня (СШ) швидкість.

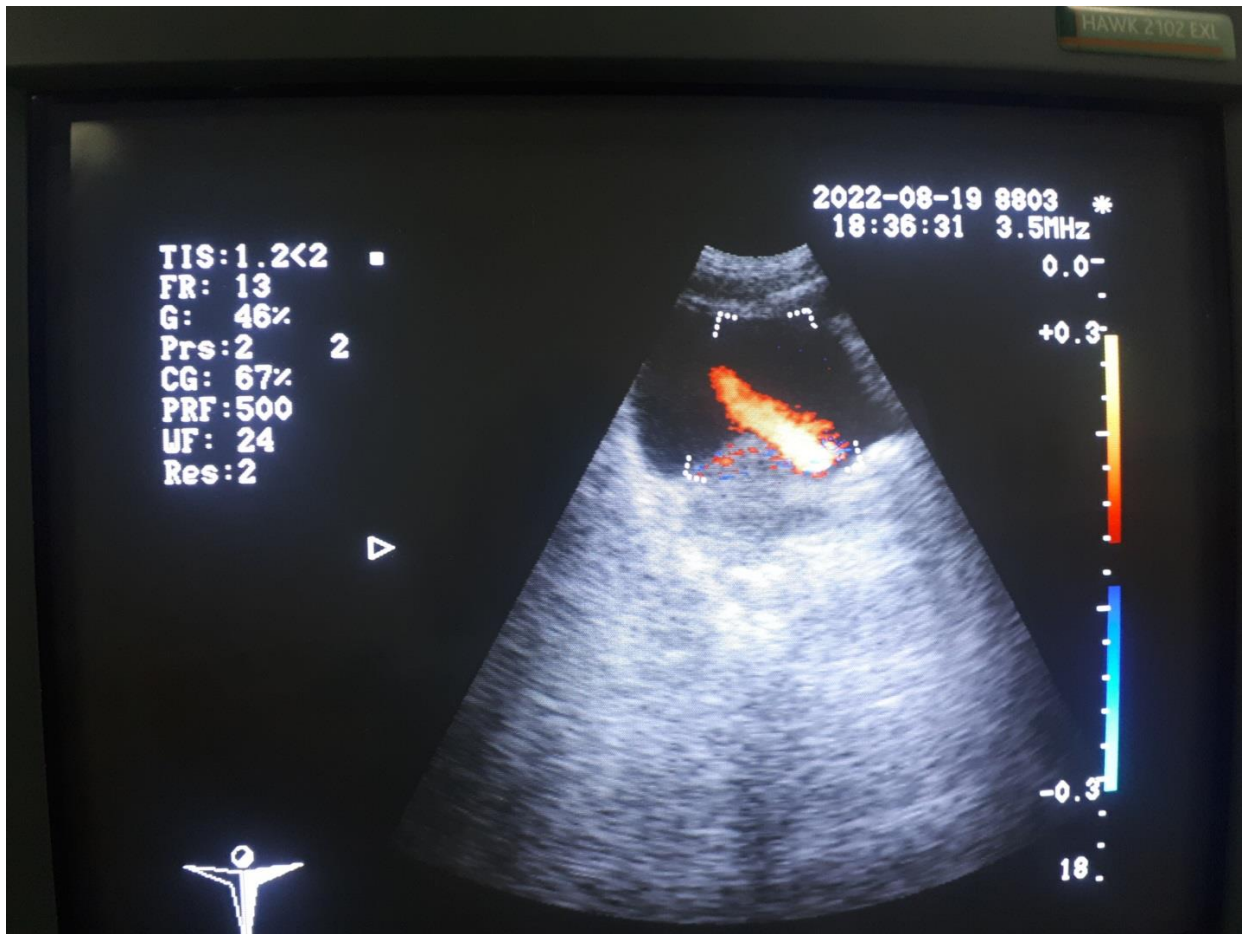


Рис.4.1. Візуалізація сечовідного викиду при колірному доплерівському картированні сечового міхура

Всім пацієнтам було проведено ЕУХЛ на апараті Dornier Delta II (Німеччина). Середня тривалість процедури становила від 30 до 50 хвилин. Кількість ударних хвиль коливалася від 1000 до 3000, у середньому 2297 ± 378 за одну процедуру за частоті імпульсів 90 /хв.

Результати ЕУХЛ оцінювалися шляхом проведення ультразвукового дослідження на 7, 14 та 28 день після процедури. При візуалізації фрагментів каменю розмірами 5мм та більше проводився повторний сеанс ЕУХЛ. Відсутність фрагментів каменю та ознак обструкції сечовивідних шляхів при ультразвуковому дослідженні були показаннями до проведення контрольної комп'ютерної томографії без контрастування. Стан “stone free”

констатувався у разі відсутності фрагментів каменю у проекції нирок та сечовивідних шляхів на комп'ютерних томограмах.

Статус "stone free" на 28 день після ЕУХЛ було досягнуто у 123 (91,8%) пацієнтів. 11 (8,2%) хворих наприкінці періоду спостереження мали місце резидуальні фрагменти каменю у нижній групі чашок. Залежно від часу настання статусу "stone free", всі досліджувані пацієнти були поділені на 2 групи: першу групу склали 105 (78,4%) хворих, у яких цей статус був констатований протягом 14 днів після ЕУХЛ; друга група була представлена 29 (21,6%) пацієнтами з більш тривалішими термінами досягнення цього стану або мали резидуальні фрагменти каменю на 28 день спостереження. Обидві групи були зіставні за статтю, віком, стороною локалізації каменю (табл.4.1).

Таблиця 4.1

Порівняльна характеристика досліджуваних груп пацієнтів за статтю, віком, стороною локалізації каменю.

Показники	1 група (n=105)	2 група (n=29)	P
Стать			
- чоловіки	59 (56,2%)	17 (58,6%)	0,82
- жінки	46 (43,8%)	12 (41,4%)	
Вік	37,6±7,8	41,5±6,4	0,5
Сторона локалізації каменю			
- права нирка	49 (46,7%)	13 (44,8%)	0,86
- ліва нирка	56 (53,3%)	16 (55,2%)	

Елімінаційна здатність сечоводу оцінювалася на підставі аналізу доплерограм сечоводових струменів. У досліджуваних пацієнтів були

виявлені наступні: монофазний, двофазний, трифазний, продовжений. (рис 4.2)

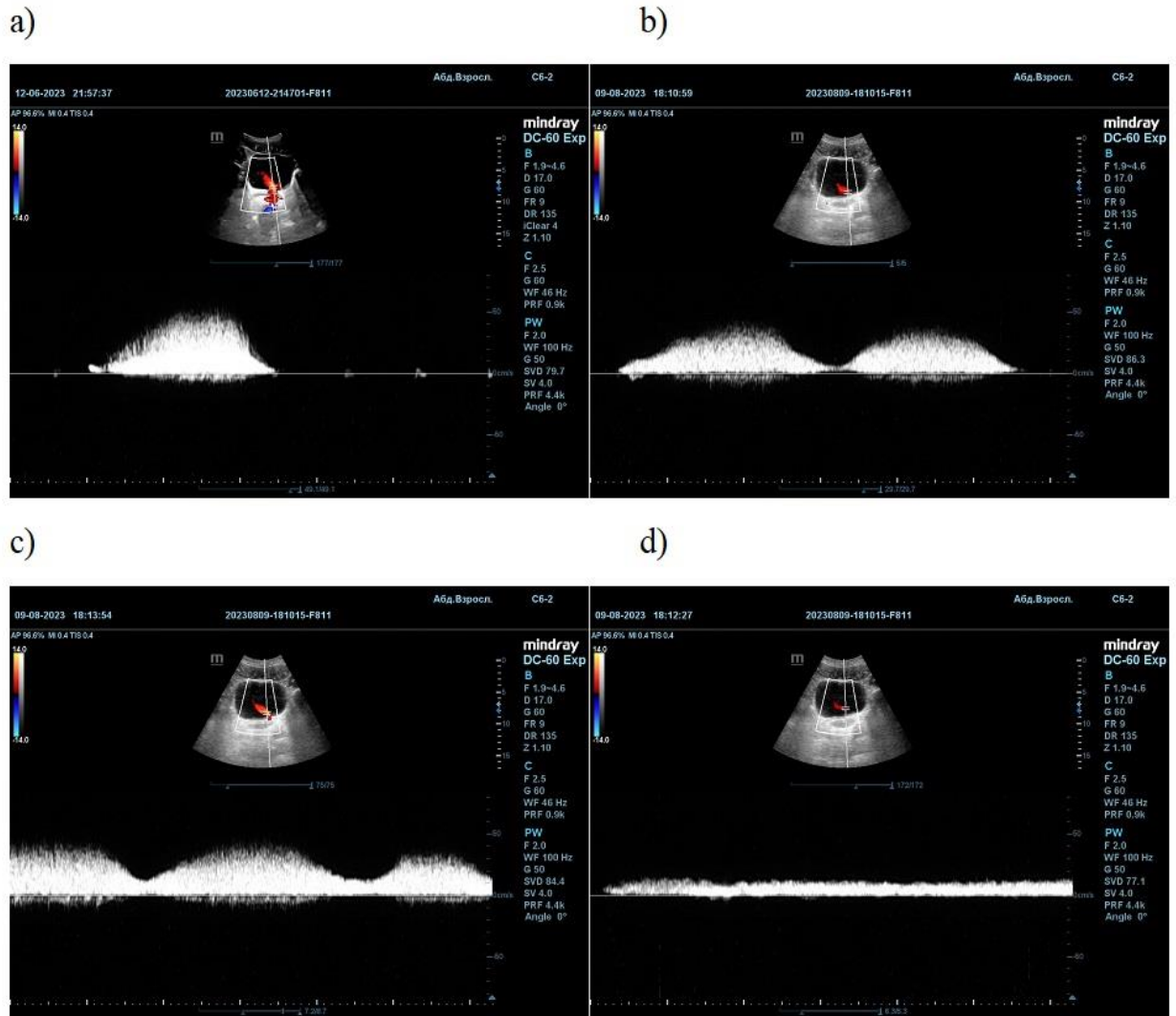


Рис.4.2. Типи доплерівських спектрів сечовідних струменів у пацієнтів с необструктивним нефролітіазом: монофазний (а), двофазний (б), трифазний (с), продовжений (d).

Кількісна присутність перших трьох типів доплерограм у пацієнтів досліджуваних груп не відрізнялася. Подовжений тип доплерівського спектру у достовірно більшій кількості випадків спостерігався у пацієнтів 2 групи. Показник СШ був достовірно вищими у пацієнтів 1 групи. Достовірної різниці за показниками ПШ та Т у пацієнтів досліджуваних груп виявлено не було. (Табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Порівняльна характеристика досліджуваних груп за
доплерографічними показниками сечовідних струменів**

Показник	1 група (n=105)	2 група (n=29)	P
Тип доплерівського спектру			
- монофазний	34 (32,4%)	8 (27,6%)	0,62
- двохфазний	30 (28,6%)	6 (20,7%)	0,40
- трьохфазний	25 (23,8%)	4 (13,8%)	0,25
- продовжений	16 (15,2%)	11 (37,9%)	0,007
ПШ, см/сек	52±4,6	61±7,2	0,1
СШ, см/сек	13,6±2,4	9,8±1,2	0,03
T, сек	4,3±0,7	4,1±0,5	0,8

Отримані результати дозволяють розглядати тип доплерівського спектру, а також середню швидкість сечоводового викиду як доплерографічні критерії оцінки перистальтичної активності сечоводу, що визначають його елімінаційну здатність, у пацієнтів з нефролітіазом.

З метою аналізу взаємозв'язку показника СШ та тривалості періоду елімінації фрагментів каменю, було розраховано відношення шансів (ВШ). Значення медіани середньої швидкості сечовідних струменів у пацієнтів 1 та 2 груп були 12,7 см/сек та 9,9 см/сек відповідно. Для розрахунку ВШ, в якості порогового значення (cut off value) зниженої перистальтичної активності сечоводу було обрано значення СШ 10 см/сек. СШ \leq 10см/сек спостерігалася у 31 (29,52%) пацієнтів першої групи та 20 (68,96%) пацієнтів другої групи ($p < 0,001$). При порівнянні груп пацієнтів з

величиною $CS \leq 10 \text{ см/сек}$ ($n=51$) та $CS > 10 \text{ см/сек}$ ($n=83$), відношення шансів склало 5,3 (95 % CI: 2,1751 – 12,9368; $p= 0.0002$), що свідчить про те, що пацієнти з доплерографічним показником середньої швидкості сечовідного струменю $\leq 10 \text{ см/сек}$ мають у 5,3 рази більші шанси тривалого (більше 14 днів) періоду відходження каменів після ЕУХЛ.

Висновки. Елімінаційна здатність сечоводу у пацієнтів з нефролітіазом визначається його перистальтичною активністю, неінвазивним методом оцінки якої є доплерографія сечовідних струменів. Маркерами низької елімінаційної здатності сечоводу слід розглядати продовжений тип доплерівського спектру, а також середню швидкість сечовідного струменю $\leq 10 \text{ см/сек}$.

4.2. Елімінаційна здатність сечоводу у пацієнтів з уретеролітіазом

У дослідження були включені 54 пацієнти, у віці 22-67 років (середній вік $39,4 \pm 7,3$), чоловіків - 31, жінок - 23, з каменями сечоводів.. Розміри каменів варіювали в діапазоні 4-7 мм, одиничні камені мали місце у 40 (74,1%) хворих, множинні - у 14 (25,9%) пацієнтів. Множинні камені стали наслідком фрагментації початкового конкременту після проведення ЕУХЛ. Камені правого сечоводу мали місце у 23 (42,6%) пацієнтів, камені лівого сечоводу визначалися у 31 (57,4%) хворого.

Перистальтична активність сечоводу на стороні ураження оцінювалася шляхом визначення частоти сечовідних викидів за хвилину, які реєструвалися під час проведення доплерівської ультрасонографії сечового міхура на апараті «НАWK 2102» (В - К Medical (Данія) з використанням конвексного датчика 3,5-6 МГц. Сканування проводили в положенні лежачи, сечовий міхур візуалізували в поперечній площині для одночасної оцінки гирл лівого і правого сечоводів на рівні трикутника.

У нашому дослідженні середні показники частоти сечовідних викидів, а також тривалість інтервалу між послідовними сечовідними викидами на

стороні обструкції достовірно відрізнялася від аналогічних показників протилежної сторони, де сечовивідні шляхи були інтактні (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники перистальтичної активності сечоводу у пацієнтів із уретеролітазом

Показники	Здорова сторона	Сторона локалізації каменю
	M±δ (Min - max)	M±δ (Min - max)
Середня частота сечовідних струменів, хв ⁻¹	2,94 ±0,76 (1,09- 4,58)	1,38±0,49* (0,46-2,45)
Середня тривалість інтервалу між двома послідовними сечовідними викидами, сек	19,63±2,61 12,98 -25,54	44,48 ±7,89* 26,58- 63,86

Примітка: * - достовірність відмінностей (p <0,05) у порівнянні з показниками здорової сторони.

В аспекті експульсивної терапії важливе значення має забезпечення адекватної перистальтичної активності сечоводу, яка ініціюється спонтанною активністю клітин пейсмейкерної зони ниркової миски та піелоуретерального сегменту, з подальшим поширенням електричної і механічної активності в дистальні відділи сечоводу.

Згідно з сучасними уявленнями, вищезгадана пейсмейкерная зона представлена 2 типами електрично активних клітин, розташованих субуротелиальному просторі лоханки і проксимальної частини піелоуретерального сегменту, - так звані високочастотні «атипові» гладком'язові клітини (АГК), що мають морфологічну і електрофізіологічну подібність з синоатриальними клітин водія ритму серця, а також

низькочастотні, фибробластоподобные інтерстиціальні клітини представлені в невеликій кількості і мають морфологічні, електричні і иммуногистохимическими характеристики інтерстиціальних клітин Кахаля (ІКК), пейсмейкерных клітин шлунково-кишкового тракту [253].

Клітини-пейсмейкери, взаємодіючи з електрично неактивними типовими гладком'язовими клітинами (ТГК) стінки сечового тракту, запускають процес піелоуретеральної перистальтики. Основна роль в пейсмейкерной активації відводиться АГК, тоді як ІКК забезпечують компенсаторний механізм забезпечення рудиментарних перистальтичних хвиль і руху сечі до сечового міхура, у разі зниження активності АГК, в наслідок піелоуретеральної/сечовідної обструкції або хірургічного втручання [253].

З метою неінвазивної стимуляції перистальтичної активності сечоводу, враховуючи пейсмейкерний механізм ініціації перистальтичних хвиль сечоводу електрично активними клітинами, розташованими в субуротелиальному просторі ниркової миски та піелоуретерального сегменту, у цій роботі нами була розроблена та застосована методика транслюмбальної елетроімпульсної стимуляції (ТЕІС) даної пейсмейкерной зони.

ТЕІС прооводилася поодинокими електричними імпульсами прямокутної форми, з силою струму 15-30 мА і тривалістю 200 мксек. Вибір параметрів процедури ґрунтувався на базових принципах проведення електричної дії, які передбачають диференційований підхід, що визначає залежність інтенсивності стимуляції від глибини розташування електродів.

В результаті подання імпульсу в різні моменти тимчасового діапазону між двома послідовними сечовідними викидами (міжперистальтичний період, МПП) було виявлено, що електрична дія впродовж останньої третини МПП генерувала перистальтичну хвилю, яка проявлялася позачерговим сечовідним викидом на стороні дії. При поданні електричного імпульсу в першій третині і середині МПП додаткова перистальтична хвиля

або не реєструвалася, або реєструвалася не після кожного електричного стимулу. Отримані результати свідчать про зниження активності пейсмейкера після сечовідного викиду, в першу половину наступного МПП і підвищення його активності в останній третині цього періоду, впродовж якого електроімпульсна дія є найбільш результативною. Отримані результати відповідають сучасним уявленням про механізми генерації електричних імпульсів у збудливих структурах, зокрема наявність сприятливих (стан збудливості) і несприятливих (стан рефрактерності) періодів для ініціації хвилі збудження.

При проведенні ТЕІС за методикою, що описана у розділі 2 у пацієнтів з уретеролітіазом частота сечовідних викидів збільшилася в середньому на 59,4%, у порівнянні з початковим рівнем, при цьому тривалість інтервалу між послідовними сечовідними викидами була достовірно нижча початкових значень (табл. 4.4, рис.4.3)

Таблиця 4.4

Показники перистальтичної активності сечоводу у пацієнтів з уретеролітіазом

Показники	Сторона локалізації каменю	Сторона локалізації каменю після ТЕІС
	М±δ (Min - max)	М±δ (Min - max)
Середня частота сечовідних викидів, хв ⁻¹	1,38±0,49 (0,46-2,45)	2,20±0,84* 0,52-3,99
Середня тривалість інтервалу між двома послідовними сечовідними викидами, сек	44,48 ±7,89 26,58- 63,86	27,96±3,89* 19,49-39,92

Примітка: * - достовірність відмінностей (p <0,05) у порівнянні з показниками сторони локалізації каменю після ТЕІС.

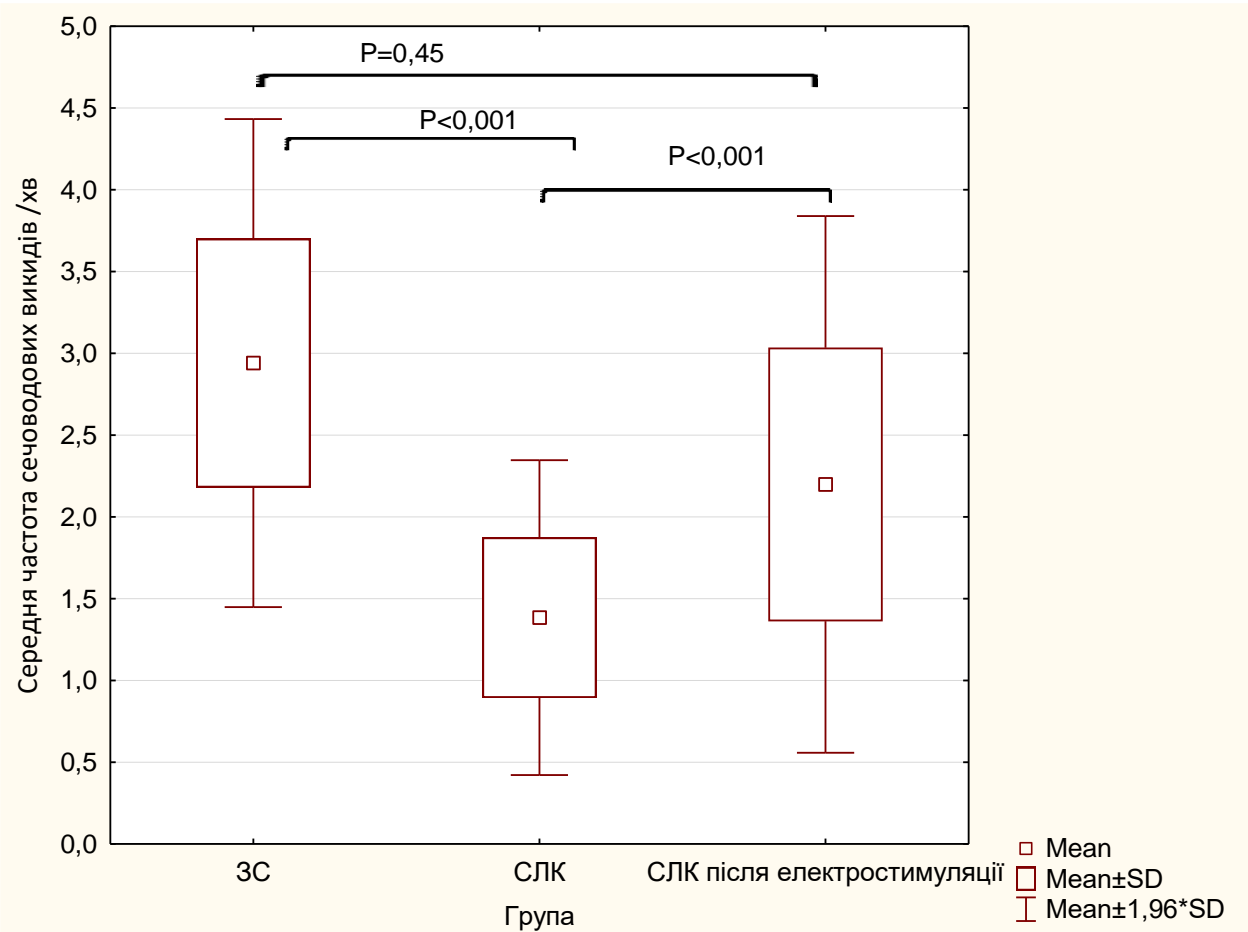


Рис.4.3. Середня частота сечовідних викидів у пацієнтів з одностороннім уретеролітиазом

Ця дія легко переносилася пацієнтами. Змін показників гемодинаміки виявлено не було.

Резюме. У пацієнтів з однобічним уретерітиазом, на стороні локалізації каменю, спостерігається достовірне зниження середньої частоти сечовідних струменів у порівнянні з аналогічними показниками протилежної, інтактної сторони. Застосування ТЕІС сприяє підвищенню перистальтичної активності сечоводу, шляхом ініціації додаткових перистальтичних хвиль.

4.3. Особливості застосування транслюмбальної електроімпульсної стимуляції в комплексному лікуванні пацієнтів з каменями сечоводу

Мета дослідження полягала у визначенні ефективності комбінованого застосування транслюмбальної електроімпульсної стимуляції у поєднанні з тамсулозином, в якості експульсивної терапії після ЕУХЛ у пацієнтів з камінням проксимального відділу сечоводу.

Для досягнення мети у дослідження було включено 134 пацієнти (чоловіків – 74, жінок – 60 з камінням проксимального відділу сечоводу, які перебували на лікуванні в КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала» (Харків, Україна). Розміри каменів складали 6-20 мм (середній розмір каменю 10 [8; 17] мм).

Усім пацієнтам була виконана ЕУХЛ, з подальшою експульсивною терапією в післяопераційному періоді. Залежно від виду експульсивної терапії усі хворі були розділені на 2 групи. В 1 (контрольній) групі в якості експульсивної терапії застосовувався традиційно використовуваний з цією метою тамсулозин, у дозі 0,4 мг на добу, у пацієнтів 2 (досліджуваної) групи, з метою активізації перистальтичної активності сечоводу, терапія тамсулозином поєднувалася з проведенням транслюмбально електроімпульсної стимуляції пейсмейкерної зони ниркової миски та пієлоуретерального сегменту. Обидві групи були зіставні за статтю, віком, розмірами конкременту (табл. 4.5).

ТЕІС проводилася за допомогою електроміографа M-Test (DX-Systems, Україна) в режимі стимуляції. Негативний електрод квадратної форми, площею 8 см², накладали в поперековій ділянці, в зоні проекції ниркової миски, назовні від латерального краю глибокого м'яза спини

Таблиця 4.5

Розподіл хворих за статтю, віком та розмірами конкременту

	1 група n=76	2 група n=58	P
<u>Стать</u>			
- чоловіки	42 (55,3%)	32 (55,2%)	0,97
- жінки	34 (44,7%)	26 (44,8%)	
<u>Вік (років)</u>	43,25	46,29	0,99
Me [LQ-UQ]	[22,12; 64,37]	[24,2; 65,44]	
Min-Max	18-79	21-77	
<u>Розміри конкременту (мм)</u>	8,48	8,65	0,98
Me [LQ-UQ]	[7,28; 17,36]	[7,34; 18,45]	
Min-Max	6-20	6-19	

Позитивний електрод розташовували в проекції верхньої третини сечоводу на відстані 5-7 см від негативного електроду. Стимуляція проводилася одиночними імпульсами прямокутної форми, негативної полярності, тривалістю 200 мксек, силою струму від 15 до 30 мА з інтервалом 15-20 сек. Сеанси ТЕІС, із серією від 50 до 60 імпульсів тривалістю до 30 хвилин, проводилися щодня, починаючи з наступного дня після ЕУХЛ курсом 10 днів. Результати лікування оцінювали перед кожною процедурою ТЕІС, шляхом виконання ультразвукового дослідження. У разі відсутності фрагментів каменю, а також ознак обструкції верхніх сечовивідних шляхів експульсивну терапію припиняли. Повторні сеанси

ЕУХЛ проводили на 7 та 14 день, якщо при контрольному ультразвуковому дослідженні визначалися фрагменти каменю розмірами понад 5 мм. Остаточна оцінка результатів лікування проводилася на 28 день шляхом проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії без контрастування. Стан “stone free” констатували у разі відсутності конкрементів у сечовивідних шляхах. У кожній групі пацієнтів проводили розрахунок середніх показників тривалості експульсивної терапії, кількості сеансів ЕУХЛ, інтенсивності больового синдрому на підставі візуальної аналогової шкали (ВАШ).

Результати лікування були проаналізовані у кожній групі пацієнтів, в залежності від вихідних розмірів каменю. Застосування ТЕІС дозволило зменшити тривалість ЕТ у середньому на 36,4%. Інтенсивність больових відчуттів, в процесі експульсивної терапії, а також показник “stone free” на 28 добу лікування в досліджуваних групах достовірно не відрізнялися (таблиця 2).

Висновки. Застосування транслюмбальної електроімпульсної стимуляції, у поєднанні з тамсулозином, є ефективною складовою комплексної терапії уретеролітазу, що дозволяє скоротити тривалість періоду відходження фрагментів каменю після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Колупаєв С.М., Гелетка О.О., Лісова М.А. Особливості застосування комбінованої експульсивної терапії в комплексному лікуванні пацієнтів з каменями сечоводу. // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип. 3 (166). - С. 209-215
2. Kolupayev S.M., Lesovoy V.N., Andoniev N.M., Tovazhnyanska O.L., Heletka O.O., Chernyak M.E., Gargin V.V. Translumbar electrical impulse stimulation of peristaltic activity of the ureter in patients with ureterolithiasis. //Azerbaijan Medical Journal. - 2022. - №4. - P. 94-99.

3. Kolupayev SM, Lisovyi VM, Andonieva NM, Geletka AA, Lisova MA, Gargin VV. Neurophysiological aspects of electrical pulse stimulation in patients with urolithiasis .// Pol Merkur Lekarski. – 2022. - L(300). – P. 348–351.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ КАМЕНЕУТВОРЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНИМИ СТАНАМИ

5.1. Роль метаболічних розладів у виникненні сечокам'яної хвороби у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Згідно сучасних уявлень, патогенез сечокам'яної хвороби є багатофакторним і в більшості випадків обумовлений різними розладами метаболізму, зокрема вуглеводного, основним проявом якого є цукровий діабет. Метою цього підрозділу роботи стало уточнення впливу цукрового діабету 2 типу на особливості розвитку СКХ і вивчення чинників, що впливають на каменеутворення.

У дослідження були включені 59 пацієнтів з хронічною хворобою нирок, з яких 34 (55 %) чоловіки та 25 (45 %) жінки у віковому діапазоні від 29 до 57 років (середній вік пацієнтів $39,2 \pm 5,7$ років). 28 (47,5 %) хворих мали діабетичну нефропатію, у 31 (52,5 %) пацієнтів мала місце недіабетична патологія, яка в 14 (23,7 %) випадках була представлена хронічним пієлонефритом, у 10 (16,9 %) хворих – хронічним гломерулонефритом, 8 (13,5%) обстежуваних мали кістозну хворобу нирок. За даними ультразвукового обстеження, сечокам'яна хвороба була виявлена у 19 (70,3 %) хворих з діабетичним ураженням нирок і у 8 (29,6%) пацієнтів з недіабетичною патологією. Розміри каменів варіювали від 5 мм до 17 мм. Камені мали ниркову локалізацію: камені ниркової миски мали місце у 23 (38,9%) хворих, чашкові камені – у 36 (61,1%) пацієнтів.

Всім пацієнтам проведено комплексне обстеження, яке включало оцінку лабораторних показників: сироваткової концентрації сечової кислоти (СК), креатиніну, загального холестерину, тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ),

швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), глікозильованого гемоглобіну (HbA1), а також ультразвукове дослідження органів сечовидільної системи.

При оцінці біохімічних показників, середній рівень СК в сироватці крові у хворих на цукровий діабет (ЦД) достовірно перевищив аналогічний показник у групі пацієнтів з недіабетичною патологією (табл.1). Слід зазначити, що у пацієнтів обох порівнюваних груп з сироватковими концентраціями сечової кислоти, що перевищували рівень 498,5 мкмоль/л у чоловіків і 384,2 мкмоль/л у жінок, відзначалося прогресування артеріальної гіпертензії.

Була відзначена пряма кореляційна залежність рівня сечової кислоти в крові від тривалості діабету ($r = 0,63$ при $p < 0,05$), при цьому даний показник не залежав від віку і статі пацієнтів.

В ході дослідження була виявлена пряма залежність гіперурикемії від компенсації вуглеводного обміну: у групі пацієнтів з діабетичним ураженням нирок при рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1) до 7,5% спостерігалася помірна гіперурикемія ($458,4 \pm 25,4$ у чоловіків і $392,5 \pm 21,2$ мкмоль/л у жінок), при збільшенні рівні HbA1 вище 8,5% відзначалося достовірне збільшення сироваткової концентрації сечової кислоти, яка в середньому становила $488,6 \pm 23,8$ мкмоль/л ($p < 0,05$) у чоловіків і $404,5 \pm 22,5$ мкмоль/л ($p < 0,05$) у жінок.

При дослідженні показників ліпідного обміну, було виявлено, що в групі хворих з діабетичною нефропатією мало місце достовірне підвищення рівня холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів (ТГ), що забезпечувало підвищення величини індексу атерогенності до 5.7 ± 1.2 (табл. 5.1).

Представлені відомості дають підстави вважати, що в умовах порушення вуглеводного обміну підвищення рівня урикемії може розцінюватися як додатковий атерогенний фактор, що сприяє підвищенню кардіоваскулярного ризику у даній категорії хворих.

Таблиця 5.1

**Біохімічні показники пацієнтів з діабетичною нефропатією та
недіабетичним ураженням нирок**

Показники	Діабетична нефропатія; N=27		Недіабетичне ураження нирок; N=32	
	Жінок 13 (43%)	Чоловіків 17 (57%)	Жінок 19 (59%)	Чоловіків 13 (41%)
Сечова кислота, мкмоль/л	428,3±24,4*	496,4±22,3*	386,4±28,4	464,8±20,8
ШКФ, мм/хв	84,4±5,7	82,7±6,2	88,3±6,4	89,2±5,3
Глікозильований гемоглобін, %	8,2±1,4	8,7±1,2	-	-
Тригліцериди, ммоль/л	2,61±0,4*	3,2±0,6*	1,89±0,5	1,94±0,6
Загальний холестерин, ммоль/л	6,6±1,3*	6,9±1,1*	4,5±1,2	4,7±1,3
ЛПНЩ, ммоль/л	3,8±0,9*	3,7±0,8	2,4±0,4	3,0±0,6
ЛПВЩ, ммоль/л	1,0±0,2	0,8±0,4	1,4±0,4	1,2±0,3
Індекс атерогенності	5,4±0,9*	5,7±1,2*	2,2±0,8	2,9±1,1

Примітка: * – достовірність відмінностей при $p < 0,05$

Залежно від тривалості цукрового діабету, пацієнти з діабетичною нефропатією розподілені на 2 групи хворих. 1 групу склали хворі із тривалістю захворювання до 8 років (9 чоловіків та 6 жінок); 2 група була представлена пацієнтами з тривалістю ЦД 8 років і більше (7 чоловіків і 6 жінок).

При аналізі біохімічних показників крові, в усіх досліджуваних хворих мала місце гіперурикемія. Була виявлена кореляційна залежність позитивної

спрямованості між показником рівня сечової кислоти в крові і тривалістю цукрового діабету, як у чоловіків ($r=0,64$, $P<0,05$) так і у жінок ($r=0,58$, $P<0,05$), при цьому концентрація сечової кислоти в крові не залежала від віку ($r=0,27$, $p>0,05$ для чоловіків, $r=0,31$, $p>0,05$ для жінок) і статі пацієнтів ($r=0,35$, $p>0,05$ і $r=0,29$, $p>0,05$). У міру наростання рівня урикемії збільшувався також рівень креатиніну в крові. При цьому клубочкова фільтрація змінювалася в ширших межах і у ряді випадків знижувалася до досить низьких показників (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Біохімічні показники хворих на цукровий діабет 2 типу з різною тривалістю захворювання, Me [25–75 %]

Тривалість ЦД / Показник		< 8 years	≥8 years	Mann-Whitney U test (p)
Сечова кислота, мкмоль / л	чоловіки	473.00 [463.00; 483.00]	560.00 [#] [542.00; 606.00]	< 0.001
	жінки	388.00 [360.25; 408.25]	441.00 [#] [420.75; 467.25]	0.004
ШКФ, мл / хв	чоловіки	90.35 [89.32; 94.35]	65.82 [#] [55.18; 73.86]	0.003
	жінки	88.87 [86.74; 90.58]	66.94 [#] [58.83; 77.97]	0.02
HbA1, %	чоловіки	9.50 [8.60; 10.80]	11.70 [9.70; 12.35]	0.11
	жінки	8.10 [7.95; 9.60]	11.45 [10.43; 13.15]	0.24
ТГ, ммоль / л	чоловіки	1.95 [1.82; 2.11]	2.14 [1.73; 2.54]	0.84
	жінки	1.81 [1.74; 1.86]	2.19 [1.93; 2.33]	0.24
Креатинін мкмоль / л	чоловіки	98.7 [92.40; 108.40]	150.40 [#] [141.15; 166.55]	0.002
	female	84.85 [82.05; 91.63]	133.95 [#] [129.50; 146.88]	0.002

Примітка: Примітка: # - вірогідні відмінності з групою хворих із тривалістю ЦД менше 8 років при $p < 0,05$ за критерієм Манна-Уїтні.

Рівні триглицеридов і гликозильованого гемоглобіну (HbA1) в крові у пацієнтів з різною тривалістю перебігу цукрового діабету достовірно не відрізнялися.

В ході дослідження була виявлена пряма залежність гіперурикемії від компенсації вуглеводного обміну. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією сечової кислоти в крові та рівнем HbA1 ($r = 0,38$, $p < 0,05$ для чоловіків, $r = 0,42$, $p < 0,05$ для жінок), що є маркером ступеня компенсації вуглеводного обміну.

У даному дослідженні було також відзначено, що в залежності від давності ниркової патології, в міру наростання рівня урикемії, збільшувався і рівень креатиніну в крові ($r = 0,52$ при $p < 0,05$). Таким чином, у хворих з діабетичною нефропатією в поєднанні з СКХ за показниками урикемії і кліренсу СК можна певною мірою судити про ступінь вираженості порушення фільтраційної здатності нирок.

В групі пацієнтів з ЦД 2 типу сечокам'яна хвороба, як супутнє захворювання, була виявлена у 19 (67,8%) випадках. Каміні нирок мали місце у 14 (73,7%) пацієнтів, сечоводу - у 7 (26,3%). Відзначалося достовірне збільшення числа випадків виявлення каменів в органах сечовидільної системи при збільшенні тривалості цукрового діабету ($r = 0,64$, $p < 0,05$).

При аналізі мінерального складу фрагментів видалених конкрементів методом інфрачервоної спектроскопії було виявлено, що у 13 (68,4%) хворих камені мали монофазний склад, який був представлений сечовою кислотою або дигідратом сечової кислоти в кристалічному, або аморфному стані (рис.5.1).

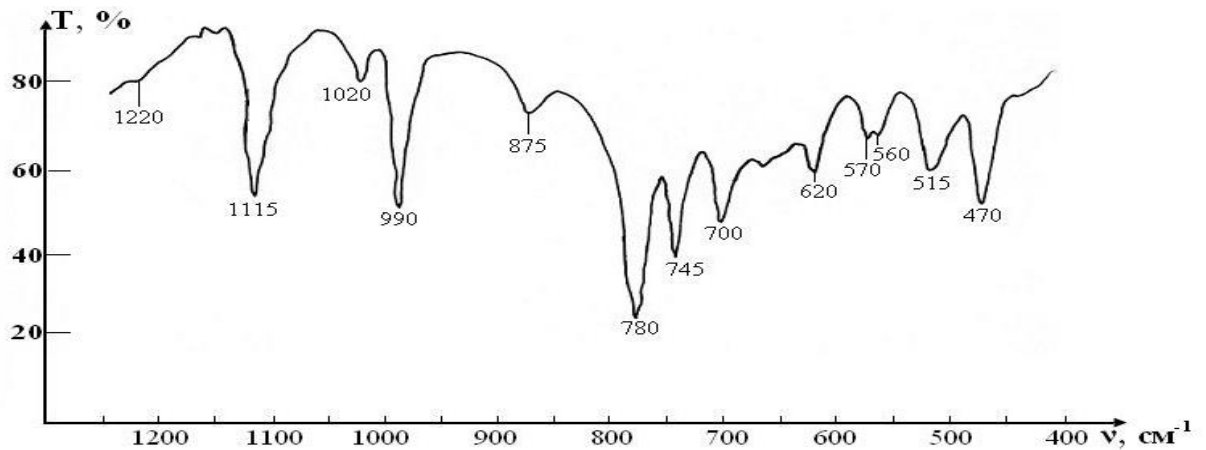


Рис. 5.1. ІЧ спектр сечового каменю в діапазоні 1200-400 cm^{-1} : смуги поглинання 1220, 1115, 1020, 990, 875, 780, 745, 700, 620, 570, 560, 515, 400 відповідають кристалічній сечовій кислоті.

У 6 (31,5%) випадках камені мали змішаний мінеральний склад, при цьому домінуючим компонентом, що займає більше 50% об'єму зразка була сечова кислота (табл.5.3, рис. 5.2).

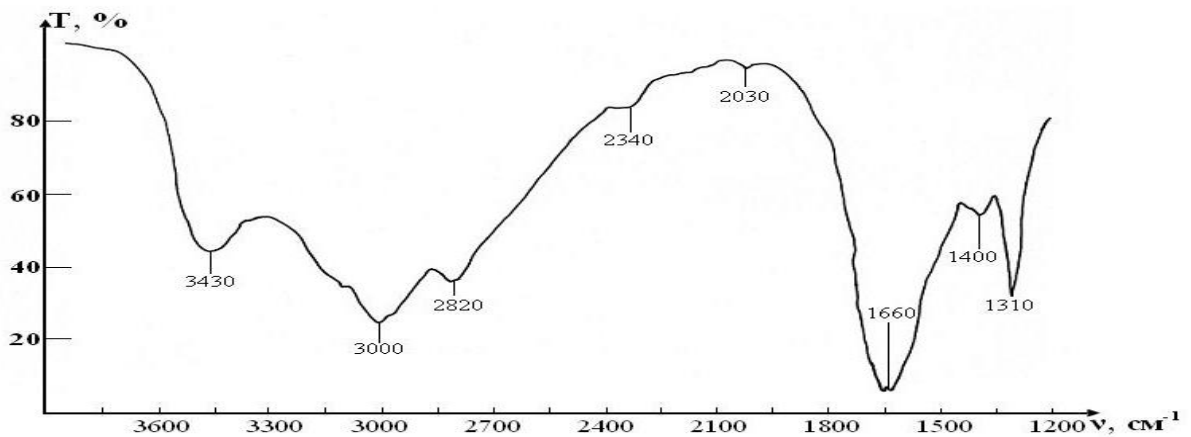


Рис. 5.2. ІЧ спектр сечового каменю в діапазоні 3600-1200 cm^{-1} : смуги поглинання 1220, 1115, 1020, 990, 875, 745, 700, 620, 570, 560, 515, 400 відповідають кристалічній сечовій кислоті (85% про зразка), 1400, 1650, 1660, 2030, 2820 - кристалічному вевеллиту (15% об образца)

Таблиця 5.3

Мінеральний склад сечових каменів у хворих ЦД2 з супутнім уролітіазом

Мінеральний склад каменю	Кількість зразків n (%)
Сечова кислота	11 (57,9%)
Дигідрат сечової кислоти	2 (10,5%)
Сечова кислота + вевелліт	3 (15,8%)
Сечова кислота + кальцію карбонат	1 (5,2%)
Сечова кислота + кальцію оксалат моногідрат + гідроксилапатит	2 (10,5%)

Резюме. Ключовим фактором розвитку сечокам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу є порушення обміну сечової кислоти, що проявляється підвищенням рівня урикемії з прогресуванням тривалості захворювання незалежно від віку та статі хворих. Домінуючими компонентами сечових каменів у хворих на цукровий діабет 2 типу є сечова кислота, а також дигідрат сечової кислоти в кристалічному або аморфному стані.

5.2. Патогенетичні аспекти розвитку сечокам'яної хвороби у реципієнтів ниркового трансплантату

Мета цього підрозділу полягала у вивченні патогенетичних особливостей розвитку сечокам'яної хвороби у реципієнтів ниркового трансплантату та оцінці можливостей малоінвазивних методів у лікуванні даного захворювання.

В рамках дослідження були обстежені 69 пацієнтів з трансплантованою ниркою. Серед захворювань, які призвели до розвитку термінальної стадії хронічної хвороби нирок визначався цукровий діабет у

17 (26,6 %) пацієнтів, хронічний гломерулонефрит – у 21 (32,8%), хронічний пієлонефрит – у 15 (23,4 %), аномалії розвитку сечовидільної системи – у 11 (17,2 %).

За результатами обстеження всі пацієнти були розподілені на 2 групи: основну і групу порівняння. Основну групу склали 5 реципієнтів ниркового трансплантату з наявністю каменів у нирках та сечовивідних шляхах. У групу порівняння увійшли 64 реципієнти без ознак сечокам'яної хвороби. Групи були зіставні за віком, статтю, віком трансплантату (табл.5.4).

Таблиця 5.4

Характеристика пацієнтів з трансплантованою ниркою за віком, статтю, віком трансплантату.

Показник	Дослідна група (n=5)	Контрольна група (n=64)	P
Вік (роки) min-max M±σ	30-44 35,2 ± 6,9	27-48 33,2 ± 5,7	0,09
Стать чоловіки, абс(%) жінки, абс (%)	3 (60 %) 2 (40%)	35 (54,6 %) 29 (45,3 %)	0,81
Вік трансплантату (роки) M±σ	3,6 ± 0,4	3,4 ± 0,3	0,08

Всім хворим проводилося комплексне обстеження, що включає загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з оцінкою рівня сечовини, креатиніну, кальцію, фосфору, магнію, паратгормону (ПТГ).

В дослідній групі пацієнтів розміри каменів трансплантату варіювали в діапазоні 2-9,5 мм, середній розмір становив 6,4 мм. Рентгенівська

щільність конкрементів, за даними комп'ютерної томографії, складала 540-1300 HU.

При дослідженні показників загального аналізу крові статистично значущих відмінностей в рівнях гемоглобіну, еритроцитів та лейкоцитів між дослідними групами виявлено не було.

У загальному аналізі сечі у всіх пацієнтів дослідної групи була відмічена лейкоцитурія різного ступеню виразності: від 30 до 100 лейкоцитів в полі зору, що може свідчити про наявність хронічної інфекції сечовивідних шляхів.

При оцінці метаболічного статусу у реципієнтів ниркового трансплантату з наявністю сечокам'яної хвороби було виявлено статистично значуще підвищення рівню кальцію та ПТГ в порівнянні з контрольною групою (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Біохімічні показники реципієнтів ниркового трансплантату

Показник	Дослідна група (n=5)	Контрольна група (n=64)	P
Сечовина (ммоль/л)	10,4±2,7	11,0±1,3	0,09
Креатинін (ммоль/л)	143,8±9,5	137±8,3	0,08
Кальцій загальний (ммоль/л)	5,9±1,2 [#]	3,1±1,6	0,04
Фосфор (ммоль/л)	1,1±0,7	1,3±0,9	0,06
Магній (ммоль/л)	0,74±0,2	0,82±0,7	0,07
Натрій (ммоль/л)	138±10,9	145±11,2	0,05
ПТГ (ммоль/л)	154±12,3 [#]	92±9,8	0,03

Примітка: [#] - достовірні відмінності в порівнянні з контрольною групою (p<0,05)

У реципієнтів з сечокам'яною хворобою подальша лікувальна тактика визначалася локалізацією та розмірами каменю. Конкременти розміром до 5 мм не підлягали активному видаленню. Хворим призначалося динамічне спостереження та літолitiчна терапія, у разі низької щільності конкременту (менш 1000 HU).

У 3 пацієнтів розміри каменів склали від 6 до 9,7 мм, у зв'язку з чим їм було проведено контактну уретеролітотрипсію на контактному літотриптері "Storz". Мінеральний склад видалених фрагментів був досліджений за допомогою інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії (рис. 5.3).

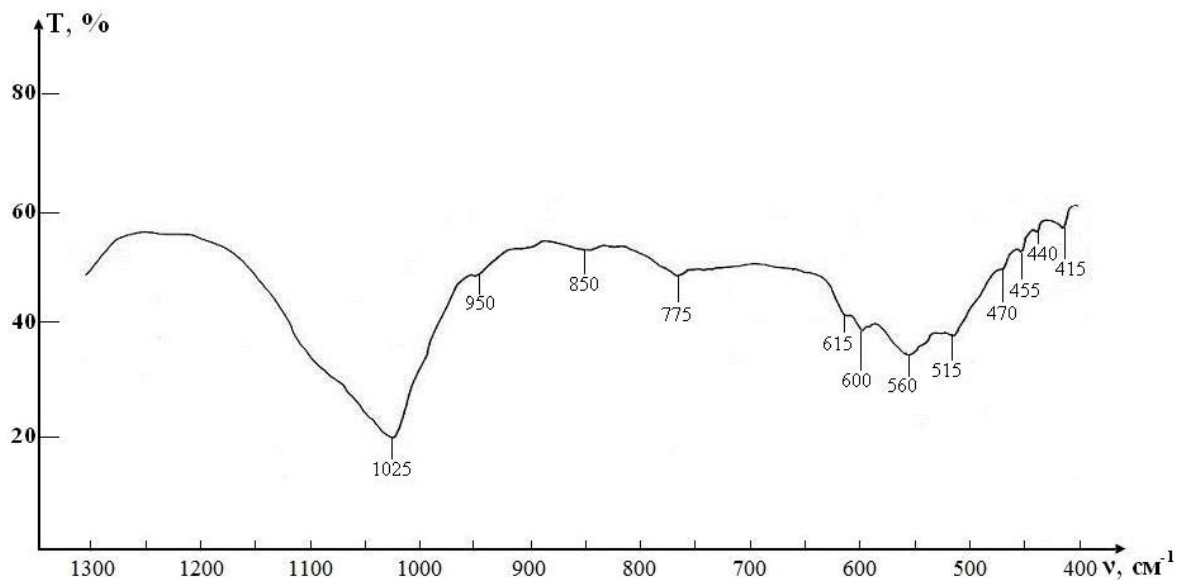


Рис. 5.3. ІЧ спектр сечового каменю (фосфат кальцію 60% об., моногідрат оксалату кальцію (40% об.) в діапазоні 1300-400 cm^{-1} : смуги поглинання 415, 440, 455, 470, 560, 600, 615, 1025 відповідають аморфному і кристалічному фосфату кальцію; смуги поглинання 515, 775, 850, 950, 1025 відповідають моногідрату оксалата кальцію.

За результатами ІЧС переважна більшість досліджених зразків сечових каменів мала змішаний мінеральний склад, домінуючим

компонентом якого були фосфати кальцію, у вигляді гідроксилапатиту, що може свідчити про інфекційне походження каменів.

Контрольне ультразвукове дослідження на 5 добу після операції констатувало відсутність каменів у нирках та сечовивідних шляхах у всіх прооперованих пацієнтів.

Резюме. Можливим патогенетичним фактором, який сприяє формуванню сечових каменів у даній категорії хворих є гіперпаратиреоз та спричинена їм гіперкальціємія. Наявність лейкоцитурії а також присутність фосфату кальцію в якості домінуючого компоненту мінерального складу видалених каменів може свідчити про патогенетичну роль інфекції сечовивідних шляхів у розвитку сечокам'яної хвороби у пацієнтів з трансплантованою ниркою

5.3. Особливості каменеутворення поєднаної локалізації

У даний час сформувався консенсус, що сечокам'яна хвороба має декілька ключових етіотропних факторів, що ускладнює визначення механізму утворення каменю у конкретних випадках [185]. У цьому роль інфекційних агентів вивчається як з погляду ускладнень [186], а й з позицій визначення пусковими тригерами [186, 187].

Серед усіх випадків розвитку уролітіазу системність уражень, яка може свідчити про інфекційну природу процесу, привертають увагу пацієнти з наявністю каменів в інших органах. Враховуючи високу частоту поєднання уролітіазу з сіалолітіазом [188], є доцільним дослідження можливого антигенного впливу персиституючих вірусів, як потенціальної причини системності розвитку патологічного процесу у зв'язку з чим було досліджено персистенцію цитомегаловірусу (ЦМВ) і вірусу епідемічного паротиту (ВЕП), при поєднанні каменів нирок і слинових залоз з метою уточнення етіопатогенезу даної патології.

У 11 пацієнтів з діагнозом сечокам'яна хвороба при додатковому дослідженні виявлений сіалолітіаз піднижньощелепних слинних залоз із локалізацією конкрементів в тілі залози, у віці від 29 до 70 років, з них 8 жінок і 3 чоловіки. У всіх пацієнтів вивчалися фрагменти залози після її екстирпації за показаннями.

При вірусологічному обстеженні культуральним методом тканин піднижньощелепних слинних залоз, в усіх 11 культурах був отриманий цитопатичний ефект. У препаратах, узятих від 10 (91 %) хворих визначалися велетенські одноядерні клітини з внутрішньоядерними включеннями, що свідчать про присутність в цих зразках ЦМВ. У 6 (54%) препаратах визначалися багатоядерні симпласти, що свідчить про присутність в них ВЕП. У 5 (45%) випадках виявлялися обидва види змінених клітин, що свідчать про поєднану вірусну інфекцію. Проведені дослідження дозволили об'єктивізувати у хворих сіалолітіазом рівні специфічної вторинної імунної відповіді організму, у вигляді присутності IgG до ЦМВ і сумарних антитіл (IgG+M) до ВЕП. Дані про результати ІФА представлені в таблиці 5.6.

Дані представлені в таблиці 5.5 свідчать про позитивний ІФА-тест до АТ IgG до ЦМВ і IgG+M до ВЕП у 10 хворих (91 %), у 1 хворого (9 %) результат був негативним. Зокрема, у 5 пацієнтів (45 %) кількість АТ IgG до ЦМВ була слабопозитивною, у 4 (36 %) - позитивною, у 1 (9 %) - різко позитивною, у 1 (9 %) - негативною. Титр IgG до ВЕП у 2 (18 %) пацієнтів був негативним, у 1 (9 %) - слабопозитивним, у 5 (45 %) - позитивним і у 3 (27 %) - різко позитивним. При оцінці иммунограмм у 1 (9 %) людини відмічений вторинний імунодефіцит з пригніченням клітинної і гуморальної ланки імунітету; у 1 (9 %) стан супресії клітинної ланки з явищами сенсibiliзації; у 5 (45 %) супресія була помірною, у 4 (36 %) - иммунограми свідчили про наявність аутоімунних реакцій в організмі.

Таблиця 5.6

Данні щодо результатів ІФА ІgG до цитомегалоірусу та ІgG+М до вірусу епідемічного паротиту

№ п/п	Стать, вік	АТ ІgG до ЦМВ		АТ ІgG+М к ВЕП	
		константа оптичної щільності, Од	Результат, Од	константа оптичної щільності, Од	Результат, Од
1	ж 29	0,22	0,28	0,20	0,23
2	ч 49	0,27	0,35	-/-	0,66
3	ж 29	0,28	0,50	-/-	0,44
4	ж 61	0,25	0,52	-/-	0,77
5	ж 33	0,27	0,35	-/-	0,18
6	ч 33	0,28	0,49	-/-	0,43
7	ч 39	0,33	1,14	-/-	0,49
8	ж 45	0,34	0,46	-/-	0,65
9	ж 70	0,30	0,63	-/-	0,56
10	ж 67	0,28	0,37	-/-	0,42
11	ж 39	0,22	0,20	-/-	0,17

Резюме: Досліджувана категорія хворих з уролітіазом та супутнім сіалолітіазом характеризується наявністю вірусів цитомегалії і епідемічного паротиту у формі персистенції, що може свідчити про їх участь в процесі каменеутворення. В культурі тканин піднижньощелепних слинних залоз пацієнтів з поєднанням каменів слинових залоз і нирок відзначається характерна структурна зміна фібробластів у вигляді збільшення клітини і її ядра, а також утворення багатоядерних симпластів, що свідчить про присутність в досліджуваному матеріалі вірусів епідемічного паротиту і цитомегалії. Результати проведених досліджень вказують на наявність

специфічних антитіл вторинної імунної відповіді до вірусів епідемічного паротиту та цитомегалії, а також на присутність в організмі більшості обстежених персистенції вищевказаних вірусів.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Kolupayev S.M., Andonievа N.M., Kirienko O.M., Khanzhyn V.V, Iemets D.O. The role of metabolic disorders in the formation of urolithiasis in patients with type 2 diadetes mellitus. // Problems of Endocrine Pathology. – 2021. - №3. –С. 52-56.
2. Колупаєв С.М., Андон'єва Н.М., Дубовик М. Я., Гуц О. А. Сечокам'яна хвороба як наслідок вторинної гіперурікемії у пацієнтів з діабетичним ураженням нирок. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Т. 6, № 3 (31). – С. 170-174.
3. Колупаєв С.М., Андон'єва Н.М. Патогенетичні аспекти розвитку сечокам'яної хвороби у реципієнтів ниркового трансплантату. // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2021. - Том 21, Вип. 2 (74). – С. 67-70.
4. Kolupayev S.M., Yaroslavskа J.J., Mikhailenko N.M., Gargin V.V., Lisovyi V.M Peculiarities of the immunological status in stone formation of combined localization. //Azerbaijan Medical Journal. - 2021. - №4. - P. 50-56.

РОЗДІЛ 6

ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ СТРАТЕГІЇ У ПАЦІЄНТІВ З СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ

Даний розділ роботи присвячений індивідуалізації лікувальної стратегії, в рамках якої сформована концепція дотримання принципів мінімальної інвазивності та партисипативності.

Принцип мінімальної інвазивності полягає у пріоритетному розгляді стратегії лікування, яка не потребує інвазивного втручання, загального знеболення, дронування сечовивідних шляхів та госпіталізації. Оптимальним шляхом реалізації даного підходу у пацієнтів з сечокам'яною хворобою є застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотріпсії у комбінації з медикаментозними та фізичними (транслюмбальна електроімпульсна стимуляція перистальтичної активності сечоводу) методами стимуляції літокінезу.

Принцип партисипативності: передбачає залучення пацієнта до процесу прийняття рішень у виборі методу лікування. Індивідуалізований підхід у виборі лікувальної стратегії у пацієнтів з сечокам'яною хворобою передбачає дотримання принципів мінімальної інвазивності та партисипативності.

Реалізація принципу мінімальної інвазивності полягає у першочерговому розгляді стратегії лікування, яка не потребує інвазивного втручання, загального знеболення, дронування сечовивідних шляхів та госпіталізації. Оптимальним шляхом реалізації даного підходу у пацієнтів з сечокам'яною хворобою є застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотріпсії у комбінації з медикаментозними та фізичними (транслюмбальна електроімпульсна стимуляція перистальтичної активності сечоводу) методами стимуляції літокінезу.

На етапі вибору лікувальної стратегії є доцільним оцінка прогнозу її ефективності.

З цією метою були проаналізовані результати проведення ЕУХЛ у 123 хворих. Дані були проаналізовані для виявлення клінічних та радіологічних факторів, пов'язаних із неефективністю лікування.

Середній вік пацієнтів становив $32,5 \pm 11,78$ років (діапазон від 19 до 72 років). Камені діагностувалися на підставі проведення комп'ютерної томографії на мультиспіральному комп'ютерному томографі Toshiba Aquilion 16 (Японія).

Критерієм включення до дослідження була наявність одиночного каменю нирки або сечоводу, розміром до 2 см. Критеріями виключення були наявність гострого запального процесу в органах сечовидільної системи, порушення згортання крові, обструктивний уретеролітіаз із тривалістю обструкції більше 2 місяців, порушення прохідності сечовивідних шляхів, нижче розташування каменю, у разі каменів чашкової локалізації гострий інфундібулопельвікальний кут та вузька шійка чашки (< 3 мм). В якості можливих факторів ефективності ЕУХЛ були досліджені максимальний лінійний розмір каменю (МЛР), індекс маси тіла (ІМТ), середня рентгенівська щільність каменю в одиницях Хаусфілда (СРЩ), ступінь кристалічності каменю за показником середньої інтенсивності пікселів в томографічному зображенні (СП), тривалість (Т), середня частота (СЧ), пікова (ПШ) та середня швидкості (СШ) сечовідних струменів

ІМТ виміряли для кожного пацієнта шляхом ділення ваги пацієнта в кілограмах на зріст у метрах. МЛР, СРЩ та СП були обчислені за даними комп'ютерної томографії. МЛР розглядався як максимальний лінійний розмір каменю в аксіальній або корональній площині [245] Показник СРЩ розраховувався як середній показник щільності в одиницях Хаусфілда, виміряний в площині найбільшої площі поперечного перерізу каменю, без включення суміжних м'яких тканин [228], СП обчислювався шляхом кількісного аналізу томографічного зображення каменя за допомогою програмного пакета ImageJ. Показники СЧ, ПШ, СШ, Т обчислювались за

результатами проведення доплерографії сечовідних струменів на стороні локалізації каменю.

ЕУХЛ проводили на літотриптері Dornier Compact Delta II, під ультразвуковим контролем, з частотою імпульсів 90 за хвилину та з максимальною кількістю імпульсів 3000 за сеанс. Результат лікування оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження на 7,14 та 28 день після сеансу ЕУХЛ. При наявності фрагментів каменю більше 5мм проводили повторний сеанс ЕУХЛ.

Лікування вважалось ефективним в разі досягнення статусу “stone free” - відсутність фрагментів каменю у проекції нирок та сечовивідних шляхів протягом 28 днів лікування. Відсутність ефективності лікування констатовалося в разі наявності фрагментів каменю > 5мм в нирках сечовивідних шляхах на 28 день лікування.

В результаті проведеного лікування у 103 (83,7%) пацієнтів було констатована відсутність каменів в сечовивідних шляхах (стан “stone free”). У 20 (16,3%) на 28 день після проведеної ЕУХЛ відмічалися фрагменти каменю більше 5мм, у зв'язку з чим було виконано контактну уретеролітотрипсію. В якості ускладнень у 16 (13%) пацієнтів був констатоване загострення хронічного пієлонефриту, яке потребувало черезшкірної нефростомії.

Дані були проаналізовані для виявлення клінічних та радіологічних факторів, пов'язаних із неефективністю лікування. З цією метою всі досліджувані хворі були розподілені на 2 групи: пацієнти, в яких лікування було ефективним – стан “stone free” протягом 28 днів спостереження (група А), пацієнти з відсутністю ефективності на 28 день спостереження: наявність фрагментів каменя більше 5 мм, необхідність проведення додаткових процедур: уретероскопічна літотрипсія, перкутанна літотрипсія (група В). Показники віку, статі, МЛР, ІМТ, СРЩ, СІП, ПШ, СШ, СЧ були обчислені для кожної групи та порівняні між собою.

Як показали результати, показники віку, статі, ІМТ, СРЩ, Т, ПШ істотно не відрізнялися з точки зору результатів ЕУХЛ. Були відзначені достовірні відмінності між групами за розміром каменю а також показниками СП, СШ, СЧ ($p < 0,05$, табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Порівняльна характеристика клінічних та томографічних показників пацієнтів з уролітіазом, в залежності від ефективності ЕУХЛ

Показники	Група А, n = 103	Група В, n=20	P
Вік	41,7	39,8	0,2
Стать			
- чоловіки	27	5	
- жінки	19	4	
ІМТ кг/ м ²	21,5±3,4	22,3±3,4	0,08
МЛР, мм	11,0±0,9	13,2± 1,1	0,03*
СП	134,7 ±11,7	167,5±17,3	0,04*
СРЩ	932,1±3,4	896,4±3,4	0,1
ПШ, см/сек	52±4,6	61±7,2	0,1
СШ, см/сек	13,6±1,4	9,8±1,2	0,03*
СЧ, сек ⁻¹	2,18±0,3	1,39±0,2	0,02*
Т, сек	4,3±0,7	4,1±0,5	0,8

Примітки: * - зміни при $p < 0,05$, які вважали достовірними

За допомогою статистичного методу «випадок-контроль» визначені 3 групи факторів, що впливають на результативність даної стратегії лікування, а саме: фізичні характеристики каменю (розміри, ступінь кристалічності,) елімінаційна здатність сечовивідних шляхів, яка характеризується доплерографічним показником середньої швидкості та частоти сечоводних струменів.

З метою визначення впливу незалежних змінних на залежну був застосований множинний регресійний аналіз, де залежною змінною служив показник часу повного виведення каменя, а незалежними – сукупність показників, отриманих за діагностичними методиками, що застосовуються.

Необхідно зазначити в таблиці, що детермінуючий вплив на ефективність ЕУХЛ, тобто скорочення часу повного виведення каменю, надають змінні «ступінь кристалічності каменю» ($Beta = -0,33$; $t = -4,62$; $p = 0,000$), «розмір каменю» ($Beta = -0,47$; $t = -3,12$; $p = 0,000$), «середня швидкість сечовідних струменів» ($Beta = 0,25$; $t = 4,15$; $p = 0,000$), частота сечовідних струменів ($Beta = 0,21$; $t = 5,32$; $p = 0,000$). Даний предикторний фактор пояснює 62,6% дисперсії даних при $F = 46,49$ та $p < 0,001$, сила їхнього впливу на залежну змінну $R=0,79$ (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Результати регресійного аналізу щодо залежної змінної «час виведення каменю» та незалежних змінних «кристалічність каменя», «максимальний лінійний розмір каменя», «середня швидкість сечовідних струменів», «частота сечовідних струменів»

Показники	Beta	t	p
$R = 0,79$; $R^2 = 0,626$; $F = 46,49$; $p < 0,001$			
Кристалічність каменя (СП)	-0,33	-4,62	0,000
Максимальний лінійний розмір каменя	-0,47	-3,12	0,002
Середня швидкість сечовідних струменів	0,25	4,15	0,000
Частота сечовідних струменів	0,21	5,32	0,000

Примітка: R означає коефіцієнт кореляції між залежною змінною та її предикторами (незалежними змінними); R^2 – відсоток дисперсії, яку пояснює залежна змінна); F – оцінка важливості R ; $Beta$ – коефіцієнт регресії, оцінка ваги даної змінної у її вплив на залежну, свідчить про кореляцію; t – показник важливості $Beta$; p – рівень важливості $Beta$.

На підставі проведення регресійного аналізу, встановлено ступінь детермінуючого впливу кожного з перелічених факторів на результати обраної стратегії лікування при уролітіазі та розроблена мультिवаріантна модель прогнозування її ефективності:

$$\beta = 3,34 - 0,33 * Pr1 - 0,47 * Pr2 + 0,25 * Pr3 + 0,21 * Pr4$$

де β – верогідність позитивного результату

3,34 – intercept;

Pr1 – кристалічність каменя (СП);

Pr2 – максимальний лінійний розмір каменя (мм);

Pr3 – середня швидкість сечовідних струменів (см/сек)

Pr4 – частота сечоводних струменів ($хв^{-1}$).

Розгляд неінвазивної стратегії лікування є доцільним, якщо $\beta \geq -0,57$.

Отже, при зменшенні розмірів та кристалічності каменю, а також при збільшенні середньої швидкості та частоти сечовідних струменів буде збільшуватись вірогідність позитивного результату.

З урахуванням визначених факторів впливу на результати лікування розроблено алгоритм вибору методу лікування у пацієнтів з нефро- та уретеролітіазом (рис. 6.1).

Оцінка прогнозу ефективності лікування за цією моделлю дозволяє встановити її доцільність та індивідуалізувати лікувальну стратегію в кожному конкретному випадку.

Невідомою складовою лікувальної стратегії є ведення пацієнта в післяопераційному періоді. З позицій реалізації принципу мінімальної інвазивності, були вивчені фактори, що визначають вибір тактики ведення пацієнтів після проведення ЕУХЛ.

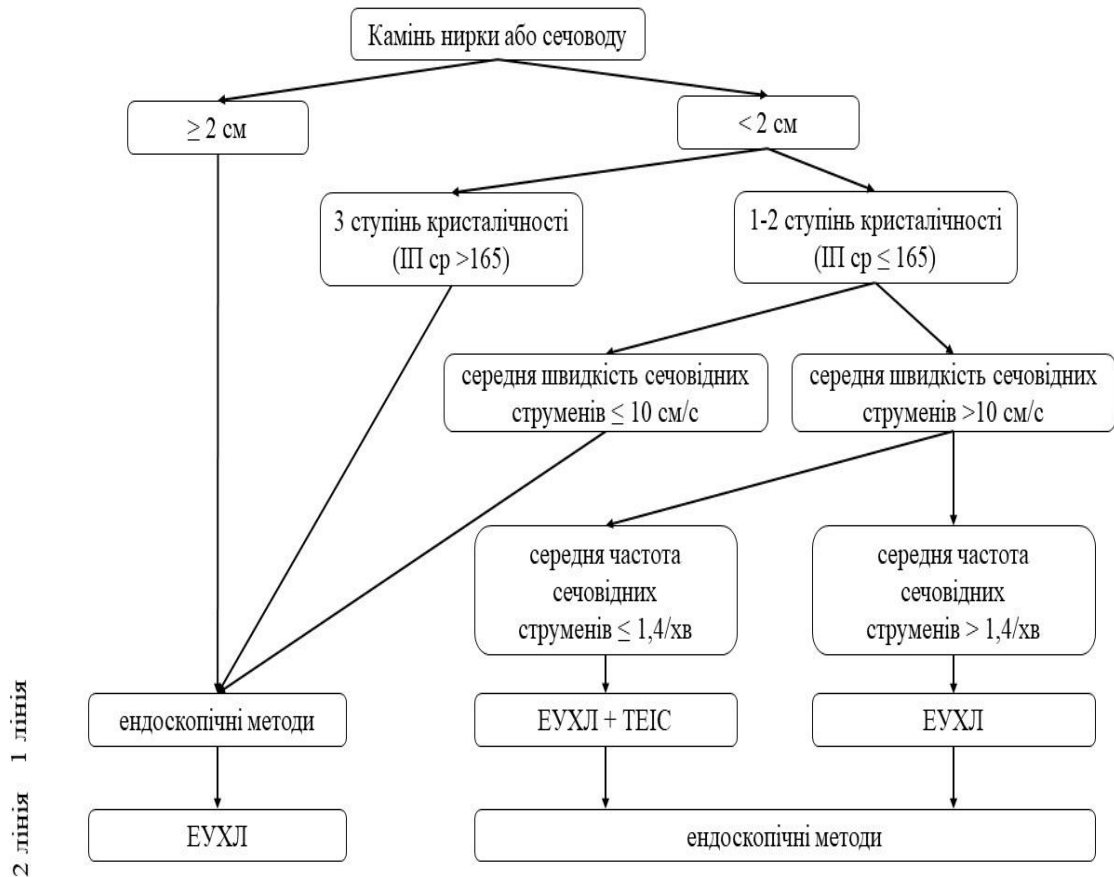


Рис. 6.1. Алгоритм вибору методу лікування у пацієнтів з нефро- та уретеролітіазом

З цією метою було проаналізовано результати застосування ЕУХЛ у 127 пацієнтів (жінок - 68, чоловіків - 59) з уролітіазом. Середній вік хворих становив 46,7 років (19-87 років). Ниркова локалізація каменів мала місце у 55 (43,3%), камені сечоводу у 72 (56,69%) хворих. Розміри ниркових каменів варіювали від 6 до 20 мм, розміри каменів сечоводів становили від 5 до 17 мм. Сеанси ЕУВЛ виконували на літотриптері Dornier Compact Sigma (Німеччина), під ультразвуковим контролем.

Тактика післяопераційного ведення хворих (амбулаторне або стаціонарне) визначалася локалізацією конкремента, його розмірами, вираженістю больового синдрому, а також наявністю епізодів загострення хронічного пієлонефриту в анамнезі. Показаннями до стаціонарного лікування у 22 (17,3%) хворих були ниркова локалізація каменів розмірами

понад 1,5 см, больовий синдром, що вимагає введення понад 3 доз анальгетиків на добу, а також наявність епізоду загострення хронічного пієлонефриту протягом двох тижнів перед проведенням ЕУВЛ. У всіх інших випадках - 105 (82,6%) хворих, літотрипсію проводили амбулаторно.

У післяопераційному періоді всім пацієнтам призначали таблетовані спазмолітики (дротаверин, скополамін) у поєднанні з альфа-адреноблокаторами (тамсулозин). Хворим, у яких протягом двох попередніх тижнів мав місце епізод загострення хронічного пієлонефриту, парентерально призначали антибактеріальні препарати. Контрольне обстеження проводили на 5 день після ЕУВЛ, і воно полягало в клінічній оцінці симптомів сечокам'яної хвороби (вираженість больового синдрому, дизуричних явищ, кількість епізодів ниркової коліки), випадків загострення хронічного пієлонефриту, а також ультразвуковій оцінці стану нирок та сечовивідних шляхів, наявності та розмірів фрагментів каменю.

Більшість пацієнтів (92,4%), які перебували на амбулаторному лікуванні, відзначили зменшення частоти виникнення і вираженості больових нападів після проведення ЕУХЛ. Госпіталізація протягом 5 днів після проведення ЕУХЛ знадобилася 8 (7,6%) пацієнтам, водночас у 5 (4,7%) випадках вона була пов'язана з часто повторюваними нападами ниркової коліки, у 3 (2,8%) випадках - із загостренням хронічного пієлонефриту.

У групі пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні, почастішання нападів ниркової коліки було відмічено в 6 (27,2%) хворих, для купірування якої в 3 (13,6%) випадках було потрібне введення наркотичних анальгетиків. Загострення хронічного пієлонефриту мало місце у 2 (9%) стаціонарних хворих. Вищевказані ускладнення в післяопераційному періоді спостерігалися у хворих із нирковою локалізацією конкременту

За результатами ультразвукового дослідження на 5 день після ЕУХЛ відсутність каменів у нирках і сечовивідних шляхах була відзначена у 76

(72,3%) хворих амбулаторної групи і у 14 (63,3%) хворих стаціонарної. У пацієнтів із залишковими фрагментами каменю понад 4 мм було проведено повторний сеанс ЕУХЛ.

Одже, факторами, що визначають вибір тактики ведення хворих після ЕУХЛ є локалізація каменю, його розміри, вираженість больового синдрому, наявність епізодів загострення пієлонефриту в анамнезі.

Як тактику першого вибору можна розглядати амбулаторне ведення пацієнтів, за винятком випадків ниркової локалізації конкременту, розмірами понад 1,5 см, вираженого больового синдрому, що вимагає введення більше 3 доз анальгетиків на добу, також наявності епізоду загострення хронічного пієлонефриту протягом 2 тижнів перед проведенням ЕУХЛ. Врахування вищевказаних чинників дає змогу поліпшити результати літотрипсії та знизити ризик виникнення ускладнень.

Можливими шляхами реалізації ендоскопічного підходу в якості першої або другої лінії лікування, згідно запропонованого алгоритму, є ПНЛ у пацієнтів з каменями нирки, УРЛ у хворих з каменями сечоводу.

Деяки випадки сечокам'яної хвороби потребують окремого підходу у виборі лікування. Це стосується пацієнтів з каменем сечоводу з тривалою обструкцією сечовивідних шляхів, а також хворих безсимптомними каменями ниркових чашок.

До дослідження було включено 127 пацієнтів з уретеролітіазом,. За локалізації каменю в сечоводі всі хворі були поділені на 2 групи. Першу групу склали 82 (64,5%) пацієнта з каменем у проксимальному відділі сечоводу, друга група була представлена 45 (35,4%) хворими з локалізацією каменю у дистальному відділі сечоводу. Обидві групи були зіставні за статтю, віком, розмірами конкременту.

У всіх хворих анамнестично оцінювалася тривалість обструкції на підставі часу, що минув з моменту первинної постановки діагнозу каменю сечоводу, за даними медичної документації пацієнта, або появи перших симптомів захворювання. У порядку передопераційного обстеження

виконувались загальний аналіз крові з визначенням часу згортання, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням рівня сечовини, креатиніну, глюкози, показників системи згортання крові, а також ультразвукове дослідження органів сечовидільної системи, комп'ютерна томографія з контрастуванням, оцінювалися параметри конкременту: розміри, локалізація, денситометрична щільність, а також екскреторна функція нирки на стороні ураження, наявність та вираженість запальних змін в органах сечовидільної системи.

У 11 (13,4%) пацієнтів з «вбитим» каменем сечоводу і тривалістю обструкції 2 і більше місяців, згідно пропонованого алгоритму, в якості першої лінії було зроблена контактна лазерна уретеролитотрипсія. У 6 (7,3%) хворих при уретероскопии були виявлені трофічні зміни стінки сечоводу в місці розташування каменю, перфорації сечоводу, що представляють ризик, при проведенні контактної літотрипсії, у зв'язку з чим було виконано комбіноване лікування: ретроградне зміщення каменю в порожнинну систему нирки із стентуванням і подальшою ЕУХЛ.

У пацієнтів з розмірами каменю 2 і більше см доцільним є комбіноване застосування ЕУХЛ з подальшою литоекстракцією, при необхідності, доповнюваною контактною літотрипсією великих фрагментів каменю. Ця тактика була застосована у 11 (13,4%) пацієнтів з каменем дистального відділу сечоводу. В результаті проведеного лікування у пацієнтів цієї групи в усіх випадках була відновлена прохідність сечовивідних шляхів за рахунок повної елімінації фрагментів каменю.

Окремого підходу потребують також пацієнти з безсимптомними каменями ниркових чашок. Безсимптомні чашкові камені були нами діагностовані у 73 пацієнтів (чоловіків - 39, жінок - 34). Середній вік обстежуваних склав 34,7 (19-78) років. У 58 (79,5%) хворих мали місце поодинокі камені верхньої, середньої та нижньої групи чашок. У 9 (12,3%) випадках визначалися множинні чашкові камені однієї нирки, у 6 (8,2%)

були виявлені множинні чашкові камені обох нирок. Розміри каменів варіювали від 2 до 23 мм.

У більшості хворих – 52 (71,2%) камені були встановлені при ультразвуковому дослідженні, яке у 37 (50,6%) пацієнтів було проведено в зв'язку з больовим синдромом, обумовленим наявністю каменю контралатеральної нирки або сечоводу, в 15 (20,5 %) випадках чашкові камені виявлялися випадково при профілактичному ультразвуковому дослідженні. У 21 (28,8%) хворих дану патологію було діагностовано в якості супутньої при томографічному дослідженні органів черевної порожнини або хребта.

У всіх випадках первинного виявлення чашкових каменів пацієнтам проводилася комп'ютерна томографія органів сечовидільної системи з контрастуванням, при якій оцінювалися розміри конкременту, рентгеновська щільність, анатомічна конфігурація чашково-мискової системи, діаметр шийки чашки, в якій розташований конкремент. Згідно цих критеріїв обиралась подальша лікувальна тактика. Перевага у виборі лікувального підходу віддавалася методам активного видалення каменя - екстракорпоральній ударно-хвильовій літотрипсії (ЕУХЛ) або перкутанній нефролітотрипсії (ПНЛ). Основним диференціальним критерієм у виборі методу лікування був розмір конкременту.

ЕУХЛ, як першочергова методика розглядалася при розмірах каменю від 5 до 20 мм. Протипоказаннями до ЕУХЛ вважали вузьку шийку чашки (менш ніж 3 мм), камені у дивертикулі чашки, гострий інфундібулопельвікальний кут, порушення згортання крові. Сеанси ЕУХЛ проводили амбулаторно на літотриптері з електромагнітним типом генерації ударних хвиль Dornier Compact Sigma під ультразвуковим контролем.

Показанням до ПНЛ були великі (понад 20мм) камені. Динамічне спостереження в поєднанні і літолітичною та літокінетичною терапією призначалось у разі неможливості або недоцільності виконання вищевказаних методик: розміри каменю менше 5 мм, високий ризик

оперативного втручання у пацієнтів з тяжкою кардіальною або неврологічною патологією.

У 19 (26%) хворого з розмірами каменю менше 5 мм активна хірургічна тактика розглядалася як недоцільна, всім хворим було рекомендовано динамічне спостереження з ультразвуковим контролем кожні 6 місяців.

ЕУХЛ була проведена у 42 (57,5%) пацієнтів з розмірами каменів від 5 до 15мм. Дана методика була застосована у 8 (10,9%) хворих з каменів верхньої групи чашок, 11 (15,1%) пацієнтів з каменями середньої і 10 (13,7%) хворих з конкрементами нижньої групи чашок. ЕУХЛ множинних чашкових каменів односторонньої локалізації проведена у 9 (12,3%) хворих, в 4 (5,5%) випадках показанням у даному методу з'явилися множинні чашкові камені обох нирок.

Щоб уникнути травматичного пошкодження ниркової паренхіми, ЕУХЛ проводилась в щадному режимі роботи генератора, при середньому рівні потужності ударної хвилі, кількості імпульсів не більше 2000. У разі множинних, а також двосторонніх каменів, протягом одного сеансу ЕУХЛ проводили за всіма локалізаціями, розподіляючи час ударно-хвильової впливу на кожен камінь, в залежності від характеру дезінтеграції, що спостерігається в процесі літотрипсії, але не перевищуючи сумарної кількості – 2000 імпульсів на один орган.

В післяопераційному періоді призначалася літолітична терапія цитратними сумішами, що доповнювалася літокінетичною терапією при міграції фрагментів каменю в ниркову миску і сечовід, а також профілактична антибактеріальна терапія протягом 7 днів. Щотижня проводився ультразвуковий контроль кількості і розмірів конкрементів, при необхідності виконувалися повторні сеанси ЕУХЛ.

ПНЛ була проведена у 12 (16,4%) пацієнтів з розмірами каменів від 16 до 23 мм. У 8 (10,9%) хворих камені локалізувалися в нижній групі чашок, у

4 (5,5%) - в середній групі. У всіх випадках операція була проведена з одного доступу.

Ефективність проведеного лікування оцінювали за критерієм "stone free". У групі хворих, яким була застосована ЕУХЛ, цей показник оцінювали через 2 місяці після початку лікування, стан "stone free" було досягнуто в 36 (85,7%) випадках. Резидуальні фрагменти каменя спостерігалися у хворих з первинною локалізацією конкременту в нижній чашці. У групі пацієнтів, яким була застосована ПНЛ стан "stone free" констатували у 11 (91,7%) хворих, у 1 (8,3%) пацієнта при контрольному ультразвуковому дослідженні визначався резидуальний фрагмент каменю, розмірами менше 5 мм.

Запропонований алгоритм лікувальної тактики при безсимптомному чашковому камені враховує основні диференційні критерії у виборі лікувального підходу. Практичне застосування даного алгоритму у 73 пацієнтів дозволило констатувати досить високу ефективність лікування за показником "stone free" при мінімальному ризику ускладнень.

Останнім часом все більшого поширення набуває нова модель охорони здоров'я - так звана 4П-медицина, медицина майбутнього. Свою назву вона отримала від чотирьох основних принципів: персоналізації, предикції, превентивності та партисипативності [317]. Перші три принципи реалізуються в аспекті попередження захворювання, та передбачають аналіз генетичних та фізіологічних особливостей пацієнта (персоналізація), виявлення схильності до певних захворювань та створення прогнозу здоров'я (предикція), розробка та впровадження індивідуальних профілактичних заходів з метою попередження розвитку захворювань (превентивність). Принцип партисипативності, залучення пацієнта до процесу прийняття рішень, застосовується на етапі лікування.

Кожна методика (ЕУХЛ, УРЛ, ПНЛ) має свої показання, однак при ряді форм уролітіазу дані методи можуть розглядатися як альтернативні, у зв'язку з чим вибір найбільш оптимального з них повинен визначатися не тільки думкою лікаря, але також пріоритетами пацієнта. Саме цей підхід

покладений в основу принципу партисипативності, який передбачає мотивовану участь пацієнта в процесі лікування. Вибір лікувальної програми, в рамках цієї концепції, повинен враховувати суб'єктивні переваги пацієнта, що в подальшому буде мати вплив на ступінь його задоволеності наданою допомогою. Застосування принципу партисипативності сприятиме покращенню комплаєнсу в процесі лікування та матиме позитивний вплив на його результати.

Метою цього підрозділу стало вивчення суб'єктивні переваги пацієнтів у виборі методу лікування сечокам'яної хвороби та оцінити ступінь задовільності пацієнтів проведеним лікуванням в аспекті застосування принципу партисипативності.

В дослідження були включені 107 хворих з каменями проксимального відділу сечоводу. Розмір каменів варіювали в діапазоні 6-17 мм (середній розмір склав $8,4 \pm 1,2$ мм). В якості альтернативних методів лікування, згідно рекомендацій Європейської асоціації урологів (EAU), пацієнтам було запропоновано перкутанну, уретероскопічну та екстракорпоральну ударно-хвильову літотріпсію. Виходячи з принципу партисипативності, пацієнти були інформовані про особливості кожного методу, в якості критеріїв порівняння були обрані наступні: ступінь інвазивності методу, повнота видалення каменю, необхідність госпіталізації, необхідність та вид анестезії, необхідність та метод післяопераційного дренивання сечовивідних шляхів, можливі ускладнення, вірогідність додаткових процедур, прогнозована тривалість лікування.

В усіх випадках метод лікування було обрано базуючись на пріоритетах пацієнтів. Задоволеність пацієнтів проведеним лікуванням перевірялася за допомогою спеціально розробленої анкети. Анкета заповнювалася пацієнтами самостійно. Опитувальник включав оцінку задоволеності лікуванням за 5 бальною шкалою (дуже задоволений, задоволений, прийнятний, незадоволений, дуже незадоволений) та 4 критеріями (біль, симптоми порушеного сечовипускання, необхідність

госпіталізації, тривалість лікування і статус відсутності каменів). Суб'єктивні пріоритети пацієнтів та задоволеність лікуванням, відповідно вищезазначених критеріїв, оцінювались для кожного методу окремо.

Основними параметрами суб'єктивного вибору методу лікування серед пацієнтів з каменями сечоводу при однакових медичних показаннях були: ступінь інвазивності методу, необхідність госпіталізації, тривалість лікування, повнота видалення каменів, частота ускладнень, необхідність внутрішнього дренивання сечовивідних шляхів, вірогідність додаткових втручань.

УРЛ була виконана 37 (34,6%) пацієнтам. Визначальними факторами при виборі даного методу були бажання одномоментно позбутися конкрементів, відсутність необхідності в загальному знеболенні, а також небажання піддаватися додатковим ендоскопічним маніпуляціям, ймовірність яких вище в разі проведення ЕУХЛ.

ПНЛ обрали 9 (8,4%) пацієнтів, які мали в пріоритеті можливість одномоментного видалення конкременту, відсутність необхідності внутрішнього дренивання сечових шляхів та проведення додаткових процедур у разі проксимальної міграції каменю.

ЕУХЛ була виконана 61 (57%) пацієнту, у яких в пріоритеті була неінвазивність, відсутність необхідності в госпіталізації, загальному знеболенні та післяопераційному дрениванні сечових шляхів. Будь-які асоціації між вибором хворого, соціально-економічними умовами його життя і анамнезом уролітіазу виявлені не були.

Загальна задоволеність проведеним лікуванням в групі пацієнтів, яким було проведено УРЛ в середньому складала $4,3 \pm 0,9$ бали, та достовірно не відрізнялася від значення даного показника в групі пацієнтів, які обрали ЕУХЛ ($4,0 \pm 1,2$ бали) та ПНЛ ($4,0 \pm 0,7$ бали), $p > 0,05$. Розподіл пацієнтів за ступнем задоволеності результатами лікування за обраною методикою представлений на рис.6.2.

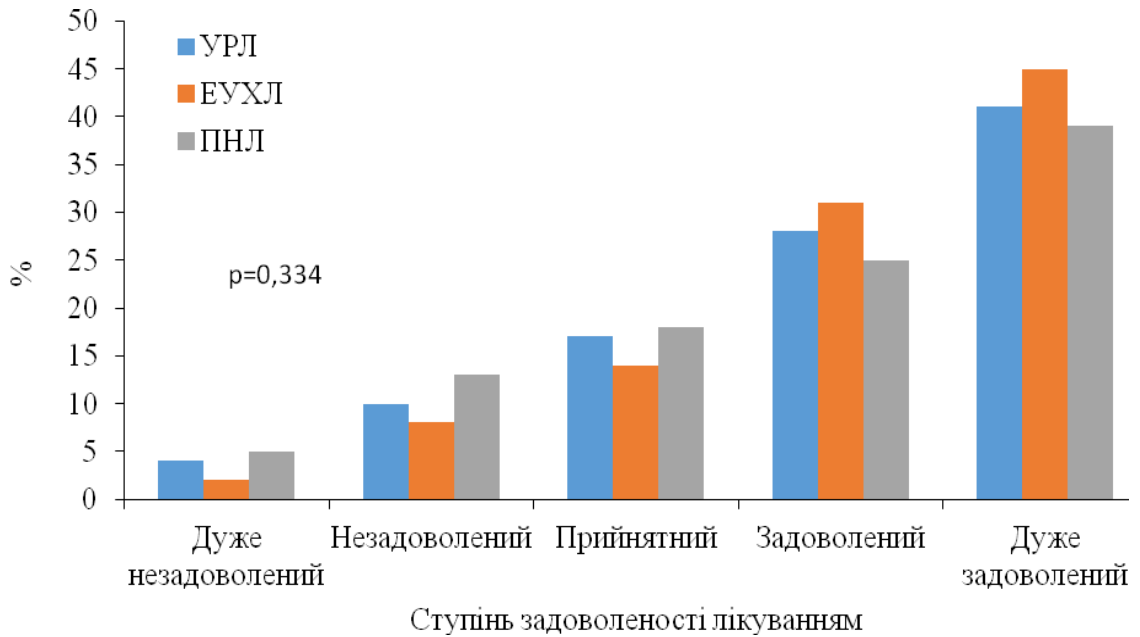


Рис.6.2. Розподіл пацієнтів за ступенем задоволеності лікуванням методами екстракорпоральної ударно-хвильової (ЕУХЛ), уретероскопічної (УРЛ) та перкутанної (ПНЛ) літотріпсії каменів проксимального відділу сечоводу.

Аналізуючи суб'єктивну оцінку пацієнтами проведеного лікування за критеріями було встановлено, що основний параметр, який визначав ступінь задоволеності лікуванням в групі пацієнтів, яким проведено УРЛ та ПНЛ був термін лікування. В групі пацієнтів з ЕУХЛ визначальне значення мала неінвазивність методу.

Резюме.

Індивідуалізований підхід у виборі лікувальної стратегії у пацієнтів з сечокам'яною хворобою передбачає дотримання принципів мінімальної інвазивності та партисипативності.

Принцип мінімальної інвазивності полягає у пріоритетному розгляді стратегії лікування, яка не потребує інвазивного втручання, загального знеболення, дренивання сечовивідних шляхів та госпіталізації. Оптимальним шляхом реалізації даного підходу у пацієнтів з сечокам'яною хворобою є застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотріпсії у комбінації з медикаментозними та фізичними (транслюмбальна

електроімпульсна стимуляція перистальтичної активності сечоводу) методами стимуляції літокінезу. На етапі вибору лікувальної стратегії є доцільним оцінка її прогностичної ефективності, згідно розробленої мультिवаріантної моделі, математичними складовими якої є фізичні характеристики каменю (розмір, ступінь кристалічності каменю) та показники елімінаційної здатності сечовивідних шляхів (доплерографічні показники середньої швидкості та частоти сечовідних струменів).

Базуючись на прогностичній оцінці ефективності, згідно мультिवаріантної моделі, є доцільним використання розробленого алгоритму, який передбачає пріоритетний розгляд неінвазивної стратегії при наявності каменів нирки або сечоводу менших 2 см, 1 та 2 ступеней кристалічності, середній швидкості сечовідних струменів >10 см/сек. Цей підхід реалізується проведенням ЕУХЛ, яка у разі низької частоти сечовідних струменів ($\leq 1,4$ /хв) може поєднуватись із ТЕІС у післяопераційному періоді. Ендоскопічні методи лікування є першим вибором при наявності каменів більших 2 см, 3 ступеня кристалічності, низький елімінаційній здатності сечовивідних шляхів (середня швидкість сечовідних струменів ≤ 10 см/сек).

Принцип партисипативності: передбачає залучення пацієнта до процесу прийняття рішень у виборі методу лікування. При наявності однакових показань і можливості застосування декількох альтернативних лікувальних підходів - вибір за пацієнтом, за умови повного інформування про переваги і недоліки кожного з них. Дотримання принципу партисипативності при розробці індивідуальної програми лікування сечокам'яної хвороби сприяє підвищенню комплаєнтності пацієнта і, в кінцевому підсумку, його задоволеності лікуванням.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Колупаєв С.М., Савенков В.І. Вибір тактики ведення хворих після екстракорпоральної ударно-хвильової літотріпсії. //Український журнал

- медицини, біології та спорту. – 2017 - №5 (7). – С. 78-81.
2. Колупаєв С.М., Андон`єва Н.М., Лісова Г.В. Прогностичні фактори ефективності екстракорпоральної ударно-хвильової літотріпсії у пацієнтів з уретеролітіазом. //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Т.6, № 6. - С.107–111
 3. Колупаєв С.М. Особливості лікувальної тактики у пацієнтів з безсимптомними каменями ниркових чашок. // Експериментальна і клінічна медицина. - 2019 - №3(84). – С.74-79.
 4. Колупаєв С.М. Індивідуалізація вибору малоінвазивного методу лікування у пацієнтів с уретеролітіазом. //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Том 5, № 4 (26). – С. 161-166.
 5. Колупаєв С.М., Лісова М. А., Черняк М. Є., Белєвцова Я. С. Реалізація принципу партисипативності у виборі методу лікування у пацієнтів з сечокам'яною хворобою. //Вісник проблем біології і медицини. – 2022. - Вип. 4 (167). - С. 263-268.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Сечокам'яна хвороба є всесвітньою проблемою, поширеність якої має неухильну тенденцію до зростання протягом останніх десятиліть та має значний негативний вплив на економіку національних систем охорони здоров'я [192, 193]. За показником захворюваності, сечокам'яна хвороба в Україні посідає друге місце серед урологічних захворювань після інфекції сечових шляхів, значною мірою страждають молоді вікові категорії [194]. Особливою рисою даного захворювання є схильність до рецидивів, частота яких дорівнює 45-50% [195, 196].

В даний час варіанти лікування даного захворювання передбачають застосування екстракорпоральної ударно-хвильової, перкутанної та уретероскопічної літотрипсії, а також ретроградної внутрішньониркової хірургії [197 - 200]. Однак існують розбіжності між поточними клінічними настановами щодо ефективності цих варіантів лікування порівняно один з одним [201].

В рекомендаціях багатьох національних та міжнародних урологічних асоціацій, щодо лікування різних форм уrolітіазу, декілька методів розглядаються в якості альтернативних [202]. Основними визначальними факторами вибору лікувального методу, згідно існуючих стандартів, є розміри та локалізація каменю у сечовивідних шляхах, але на практиці ефективність обраного лікувального підходу у кожному випадку залежить від низки додаткових факторів, які є наслідком індивідуальних особливостей перебігу сечокам'яної хвороби у різних пацієнтів. В цьому аспекті є доцільним подальше вивчення патогенезу даного захворювання а також визначення індивідуальних рис перебігу сечокам'яної хвороби, урахування яких дозволить оптимізувати стратегію її лікування в напрямку мінімалізації інвазивності.

Головним принципом мінімально інвазивної медицини є мінімізація шкоди для пацієнтів при одночасному ефективному лікуванні ураження

[203]. Найбільш виправданим шляхом реалізації даного напрямку в аспекті лікування сечокам'яної хвороби є застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотріпсії ізольовано або в поєднанні з засобами стимуляції літокінезу [204,205]. Подальше удосконалення даної стратегії лікування уролітіазу пов'язане з вивченням композиційних особливостей ниркових каменів [206], анатомо-фізіологічних особливостей сечовивідних шляхів, патогенетичних механізмів каменеутворення на тлі супутньої патології [207]. Враховуючи вищевказане, подальше вивчення патогенетичних механізмів розвитку сечокам'яної хвороби, а також розробка лікувальної стратегії, яка базується на принципах індивідуалізації, є актуальним напрямком наукових досліджень та буде сприяти вирішенню важливої науково-практичної задачі.

Враховуючи вищевказане, подальше вивчення патогенетичних механізмів розвитку сечокам'яної хвороби, а також розробка лікувальної стратегії, яка базується на принципах індивідуалізації, є актуальним напрямком наукових досліджень та буде сприяти вирішенню важливої науково-практичної задачі.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування сечокам'яної хвороби шляхом диференційованого вибору лікувальних заходів на підставі визначення індивідуальних особливостей перебігу захворювання.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості структурного стану та мінерального складу ниркових каменів.
2. Дослідити характер ударно-хвильової дезінтеграції ниркових каменів в залежності від структурного стану їх мінеральних компонентів.
3. Встановити візуально-діагностичні ознаки ниркових каменів із різними структурно-композиційними особливостями.
4. Вивчити елементний склад та особливості депонування ізотопів у ниркових каменях.

5. Розробити діагностичні критерії оцінки елімінаційної здатності верхніх сечовивідних шляхів.

6. Визначити вплив транслюмбальної електроімпульсної стимуляції пейсмеккерної зони ниркової миски та пієлоуретерального сегменту на перистальтичну активність сечоводу у пацієнтів з сечокам'яною хворобою.

7. Вивчити особливості утворення каменів та перебігу сечокам'яної хвороби у пацієнтів з коморбідними станами.

8. Обґрунтувати принципи вибору лікувальної стратегії у пацієнтів з сечокам'яною хворобою, в залежності від індивідуальних особливостей перебігу захворювання.

Предметом дослідження були клініко-біохімічні, рентгенологічні, ультрасонографічні характеристики сечокам'яної хвороби, методи неінвазивного та малоінвазивного лікування пацієнтів із сечокам'яною хворобою.

Застосовувалися наступні методи дослідження: клінічні (аналіз симптомів, анамнезу хвороби, аналіз протоколів операцій, оцінка ступеня тяжкості захворювання, перебіг хвороби, ефективність лікування); лабораторні (загально клінічні методи дослідження крові та сечі, біохімічний аналіз крові); інструментальні (ультразвукове дослідження органів сечовидільної системи у якості скринінг-методу, мультиспиральна комп'ютерна томографія); інфрачервона спектроскопія, кристалооптичний, рентгеноструктурний та гамма-активаційний аналіз сечових конкрементів; статистична обробка результатів. Представлена робота базується на вивченні показників та лікувальних дій щодо 297 хворих на сечокамну хворобу, які перебували на лікуванні в КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І.Шаповала». Найбільша кількість пацієнтів перебувала у віді 41-50 років, тоюто працездатного та активного віку. Статевий розподіл пацієнтів у віці до 60 років був майже однаковим, однак звертає увагу той факт, що жінок старше 60 років було майже вдвічі більше,

ніж чоловіків (11,8% та 5,4%, відповідно). Достовірно частіше – у 86 (28,9%) хворих діагностували конкременти у сечоводі праворуч та ліворуч – 63 (21,4%). Двобічне розташування, як нефро- так і уретеролітіаз зустрічалося менше ніж інші локації – 9,1% та 6,1%, відповідно.

Через те, що більше половини пацієнтів були у віці 40-60 років, їх супутня патологія представлена багатьма захворюваннями, однак найбільший відсоток припадав на захворювання серцево-судинної системи, а саме – гіпертонічна хвороба у 130 (43,8%) пацієнтів та сечостатевих шляхів – хронічний пієлонефрит - у 86 (28,9%) та доброякісну гіперплазію передміхурової залози – у 50 (16,8%) хворих. Також необхідно відзначити, що дослідження проводилося під час пандемії COVID, тому він був виявлений у 32 (10,7%) обстежених.

У нашому дослідженні найчастіше хворим виконувалася екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія – у 100 (33,7%) чоловіків та 88 (29,6%) жінок.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Мікроструктура і мінеральний склад сечових каменів, отриманих у вигляді фрагментів після проведення ЕУХЛ були вивчені у 87 хворих (жінок - 27, чоловіків - 60), у віці 28-63 роки (середній вік $41,13 \pm 8,51$) з одиничними нирковими каменями. Аналіз отриманих фрагментів каменю передбачав оцінку їх мікроструктури і мінерального складу.

Мікроструктура каменю була оцінена шляхом кристалооптичного аналізу на поляризаційному мікроскопі з використанням імерсійних рідин.

Поляризаційна мікроскопія як метод аналізу ниркових каменів застосовувалася рядом авторів з метою оцінки мінерального складу каменю [208, 209]. Однак за точністю визначення компонентів у змішаних композиціях, особливо містять сечову кислоту, кальцію фосфат і похідні пурину, дана методика поступається спектроскопічним методам [209], чому не набула широкого застосування в діагностиці сечокам'яної хвороби. Використання поляризаційної мікроскопії більшою мірою виправдане при проведенні кристалооптичного аналізу мікроструктури каменю, що включає оцінку об'ємного співвідношення кристалічної та аморфної фаз. Перевагами даного методу є його економічна ефективність, швидкість виконання, можливість роботи з малою кількістю речовини [210].

В даній роботі, за даними кристалооптичного аналізу в зразках сечових каменів, ізольовано або в поєднанні один з одним, визначалися аморфна і кристалічна фази. Згідно з сучасними уявленнями, процес кристалізації проходить стадію аморфної фази [211 - 213]. У нашому дослідженні, у 70,1% пацієнтів, поряд з кристалічною, у структурі сечового каменю була присутня аморфна фаза, що є ознакою незавершеного процесу кристалізації, що свідчить про відносно молодий вік каменю.

Аморфна фаза, при спостереженні в імерсійному препараті, мала вигляд напівпрозорої або непрозорої маси, представлені згустками неправильної форми сірувато-бурого кольору, з нечіткими краями, розмірами 30-120 мкм.

У складі кристалічної фази ідентифікувалися структурні елементи, які відповідали різним еволюційним етапам формування кристалів : глобулы, розмірами 10-50 мкм, з темним краєм і прозорою кристалічною речовиною в центрі - зародки кристалізації, прозорі, напівпрозорі і непрозорі зерна, розмірами 20-80 мкм, з різною інтенсивністю забарвлення, від ясно-бежевого до чорного кольору.

Залежно від кількісного співвідношення аморфної і кристалічної фаз в структурі каменю, а також враховуючи наявні відомості про еволюційний

механізм формування біомінералів, що передбачає послідовну кристалізацію аморфної фази [189-191], були виділені 3 структурні типи ниркових каменів.

З усіх 87 аналізованих зразків, камені структурних типів А, В і С були виявлені у 22 (25,29%), 39 (44,83%) і 26 (29,88%) пацієнтів відповідно.

При проведенні інфрачервоної спектроскопії, у складі сечових каменів різних структурних типів, був ідентифікований широкий спектр хімічних сполук, в якому найчастіше був присутнім оксалат кальцію (CaOx) у вигляді вевелліта (моногідрат оксалата кальцію) або ведделіта (дигідрат оксалата кальцію), фосфати кальцію (CaP) у вигляді апатиту, гідроксилапатита, фторапатиту, а також сечова кислота. У одиничних зразках були виявлені арагоніт, карбонат кальцію і урат амонія. Більшість каменів - 66 (75,86%) мали змішаний мінеральний склад, представлений двома і більше мінеральними компонентами.

Вид інфрачервоного спектру залежав від структурного стану мінералів, що входять до складу каменю. Аморфна фаза характеризувалася смугами поглинання слабкої і середньої інтенсивності, часто з широкими або розмитими максимумами і низьким рівнем пропускання ($T=30-50\%$). Спектральними особливостями кристалічної фази були збільшення кількості характеристичних смуг поглинання середньої і сильної інтенсивності з вузькими максимумами, а також високий рівень пропускання ($T=70-80\%$).

Особливості різних структурних типів ниркових каменів були оцінені на підставі параметрів (МЛР, СРЩ) томографій, а також показника SW_s , каменю, що характеризує сприйнятливість, до фрагментуючої дії ударної-волни. Порівняльний аналіз різних структурних типів ниркових каменів виявив статистично значимі відмінності між групами за показником SW_s , при цьому максимальні значення були відмічені у пацієнтів з каменями структурного типу С. Достовірної різниці за показниками МЛР, СРЩ між зразками каменів різних структурних типів виявлено не було ($p>0,05$).

Враховуючи, що зміна структурного типу каменю від типу А до типу С передбачає збільшення в його складі об'ємної частки кристалічної фази (ОЧКФ), проведено кореляційний аналіз між показниками ОЧКФ і SWs. Було виявлено статистично достовірну залежність позитивної спрямованості ($p < 0.05$; $r = 0.44$) між цими показниками, тобто. зі збільшенням кількісної присутності кристалічної фази у складі каменю, збільшувалася необхідна кількість ударних хвиль для його фрагментації та досягнення статусу “stone free”.

Таким чином, співвідношення кристалічної та аморфних фаз у структурі конкременту характеризує не лише тимчасові параметри процесу каменеутворення, але також є фактором, що визначає ступінь схильності каменю до фрагментації ударними хвилями. Результати проведеного дослідження свідчать, що структурні типи каміння з більшою об'ємною часткою аморфної фази та незрілих кристалічних форм краще дезінтегруються в процесі ЕУХЛ, що дозволяє розглядати структурний тип каменю як фактор, що впливає на ефективність ЕУХЛ. Перспективним напрямом подальших досліджень в аспекті діагностики уролітіазу є пошук візуалізаційних критеріїв різних структурних типів сечових каменів, що буде основою диференційованого підходу у виборі методу лікування у різних пацієнтів.

Мінеральний склад сечових каменів, отриманих у вигляді фрагментів після ЕУХЛ, були вивчені у 142 хворих з сечокам'яною хворобою. В якості методу оцінки мінерального складу каменю була використана інфрачервона спектроскопія. За результатами ІЧС оцінювали кількісний і якісний склад сечових каменів.

Згідно результатів ІЧС-спектроскопії, у складі сечових каменів різних структурних типів, був ідентифікований широкий спектр мінералів, в якому найчастіше були присутні кальцієвімісні сполуки у вигляді вевелліту (моногідрат оксалата кальцію, $\text{CaC}_2\text{O}_4\text{H}_2\text{O}$) та гідроксилапатиту ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). В одиничних зразках були виявлені арагоніт, карбонат

кальцію і урат амонію. Серед них мінералом, що найчастіше зустрічається, є вевелліт, що корелює з даними інших авторів [214]. Більшість каменів (74,64%) мала змішаний мінеральний склад, який був представлений двома та більше мінеральними компонентами. Найчастіше зустрічалася комбінація вевелліту та гідроксилапатиту у різному об'ємному співвідношенні. Отримані дані узгоджуються з раніше проведеними дослідженнями, згідно яких до 80% виявлених каменів складаються з оксалату кальцію та / або гідроксилапатиту [215]. Кальцій-оксалатний уролітіаз – найпоширеніша форма сечокам'яної хвороби практично в усіх країнах світу. І ця тенденція зберігається протягом багатьох десятиліть [216].

Ідентифікація мінерального складу сечового каменю має важливе значення в питанні розуміння особливостей етиопатогенетических механізмів в розвитку цього захворювання у різних пацієнтів. Є відомості про асоціацію оксалатно-кальцієвих каменів з хронічним діарейним синдромом. Сечові камені з кальцію апатиту або комбінації кальцію апатиту і кальцію оксалата асоційовані з тубулярним ацидозом і первинним гіперпаратиреозом. і апатиту у складі сечового каменю з нирковим тубулярним ацидозом і первинним гіперпаратиреозом [217].

Таким чином, більшість сечових каменів мають змішаний мінеральний склад, переважаючим компонентом якого є вевелліт. Наявність аморфної фази в структурі конкременту, яка є попередньою стадією в процесі кристалізації, може свідчити про відносно молодий вік каменю. Проведення кристаллооптичного аналізу та інфрачервоної спектроскопії сечових каменів, отриманих в результаті самостійного відходження, або внаслідок застосування хірургічних методів, сприятиме правильному вибору індивідуальної програми метафілактики сечокам'яної хвороби у різних пацієнтів.

Були досліджені гендерні та вікові особливості формування сечових каменів. З цією метою, у зразках, що мають змішаний мінеральний склад визначався домінуючий компонент, об'ємна частка якого становила понад

50% об. зразка. На підставі домінуючого мінералу визначався мінеральний тип каменю. Сечові камені були класифіковані на 3 мінеральні типи: 1 тип – оксалатно-кальцієві конкременти, домінуючий компонент яких представлений оксалатом кальцію у вигляді моногідрату (вевеліт) або дигідрату (веделіт); 2 тип – фосфатно-кальцієві, у яких більше 50% об. представлено апатитом, гідроксилапатитом або фторапатитом; 3 тип – камені, домінуючою субстанцією яких є сечова кислота або дигідрат сечової кислоти. В одиничних зразках каменів 2 і 3 типів визначалися арагоніт, кальцію карбонат, струвіт, цистин, урат амонію. За даними медичної документації, проводився ретроспективний аналіз частоти виявлення каменів різного мінерального типу в групах пацієнтів з різними статевими і віковими характеристиками.

Більшість зразків сечових каменів було представлено камінням 1 типу, який достовірно частіше виявлявся у пацієнтів чоловічої статі.

Отримані дані співвідносяться з результатами епідеміологічних досліджень, які свідчать про більшу поширеність оксалатно-кальцієвого літіазу серед чоловіків [218].

Є відомості про більш часте виявлення фосфатно-кальцієвих каменів серед жінок, уратних - серед чоловіків [219-220], проте в нашому дослідженні гендерної залежності в поширеності каменів 2 і 3 типів виявлено не було.

Сечові камені 1 типу відзначалися у всіх вікових категоріях, з переважанням у пацієнтів у віці 30-39 років (41,38%). У старших вікових групах спостерігалось зниження кількості випадків каменеутворення 1 типу з мінімальним значенням цього показника серед пацієнтів у віці 60-69 років (6,90%).

Віковий розподіл каменів 2 типу мав подібні характеристики, при цьому максимальна кількість хворих з даним типом каменів належала до вікового діапазону 40-49 років (40%), з подальшим зниженням даного показника в старших вікових групах.

Мінімальна кількість випадків каменеутворення 3 типу було зареєстровано серед пацієнтів у віці 30-39 років (8,33%). У наступних вікових періодах збільшувалася кількісне присутність даного типу каменів з максимальним значенням в віковому діапазоні 50-59 років (41,67%).

Таким чином, мінеральний склад сечових каменів має особливості, залежно від статі і віку пацієнтів. Утворення оксалатно-кальцієвих сечових каменів найбільш характерно для чоловіків, пік захворюваності припадає на вік 40-49 років. Гендерних особливостей розподілу каменів, домінуючими компонентами яких є кальцію фосфат і сечова кислота виявлено не було. Частота виявлення каменів з сечової кислоти збільшується з віком, зворотна залежність характерна для вікового розподілу фосфатно-кальцієвих конкрементів.

Окремим напрямком роботи було визначення макро- та мікроелементів та депонування ізотопів у складі ниркових каменів. З цією метою був застосований гамма-активаційний аналіз, який в кореляції з дослідженнями по кристалооптиці дає принципово нову інформацію об особливостях мікроморфології зразків.

Після гамма активації досліджуваних зразків на ЛПЕ з $E = 22 \text{ MeV}$, $I = 500 \text{ }\mu\text{A}$ по інтенсивностям ліній гамма спектрів на Ge(Li)- детекторі з енергетичним розділенням 3,2 кеВ по лінії 1333 кеВ були зареєстровані такі елементи, як Ca, Mg, Si, Rb, F, Cl, P, на рівні $\sim 10^{-40}\%$ мас. Наявність F в ниркових каменях може сприяти формуванню стійких центрів кристалізація та здійснювати заміщення груп OH^- на F^- іон. Накопичення в ниркових каменях слідів ($\sim 1 \text{ ppm}$) таких елементів, як $^{212,214}\text{Pb}$, ^{40}K , $^{235,238}\text{U}$, ^{214}Bi , які ніякої фізіологічної функції не виконують, але їх вміст залежить від наявності цих елементів в навколишньому середовищі та харчових ланцюжках. Фізіологічна роль ^{214}Bi маловідома, очевидно, його слід розглядати у якості ятрогенного.

Використання атомної та теплової енергії у господарчих та військових цілях супроводжується надходженням у навколишнє середовище

радіоактивних елементів, які проникають в організм людини з подальшою внутрішньоклітинною фіксацією [221]. Найбільш небезпечними є актиноїди, розпад яких зазвичай супроводжується викидом α -частинок [222]. Актиноїди також виявляють високу хімічну активність, беручи участь в окисно-відновних реакціях та процесах дифузії, що обумовлює токсичний вплив на стан здоров'я людини та призводить до розвитку низки захворювань [223]. Уран є найбільш широко дослідженим актиноїдом, через його природну поширеність у земній корі та гідросфері, а також через його переважне становище в циклі виробництва ядерної енергії [224]. В дослідженні Reynard B. & Balter V. (2014) було виявлено депонування ізотопів урану в кістковій тканині та зубах [225]. Основним компонентом кісток та зубів є гідроксиапатит – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, кристали якого є місцем тривалої фіксації іонів урану. Уран і кальцій мають подібні іонні радіуси, завдяки чому уран як більш активний елемент міцно зв'язується з фосфатними групами гідроксиапатиту, вивільняючи іони Ca^{2+} [226]. Кальцій є складовою частиною ниркових каменів у більшості пацієнтів з сечокам'яною хворобою [227]. Враховуючи присутність ізотопів урану ^{235}U та ^{238}U у питній воді, ґрунті та деяких рослинах на території Харківській області [181], є доцільним вивчення регіональних особливостей депонування даного радіонукліда у складі кальцієвмісних тканин.

Вміст актиноїдів був досліджений у зразках ниркових каменів, отриманих в результаті малоінвазивних оперативних втручань (екстракорпоральної ударно-хвильової, уретероскопічної та перкутанної літотрипсії) з приводу сечокам'яної хвороби у 57 пацієнтів (36 чоловіків та 21 жінки) віком від 20 до 79 років [середній вік – $(41,57 \pm 15,34)$ року]. На першому етапі дослідження проводилася оцінка мінерального складу ниркових каменів за допомогою інфрачервоної спектроскопії (ІЧС) на ІЧС-спектрофотометрі ІКС-29 (ЛОМО) в спектральному діапазоні $4000\text{--}400\text{см}^{-1}$. Кальцієвмісні ниркові камені надалі досліджувались на присутність ізотопів урану ^{235}U та ^{238}U на лінійному прискорювачі електронів Національного

наукового центру «Харківський фізико-технічний інститут» за допомогою гамма-активаційного аналізу. Для активації зразків було використано гальмівне гамма-випромінювання, яке генерується пучком електронів з енергією $E=22$ MeV та током 500 мкА. Спектри гамма-випромінювання зразків після їх активації вимірювались на Ge(Li)-детекторі об'ємом 50 см^3 та енергетичним розподіленням 2,8 кеВ при енергії 1333 кеВ. Ідентифікація радіонуклідів проводилась по характерним гамма-лініям та періодам напіврозпаду ядер. Для кількісного визначення вмісту елементів в зразку використовувались спеціально виготовлені еталонні зразки.

За результатами гамма-активаційного аналізу вміст ізотопів урану ^{235}U та ^{238}U був визначений у 13 (27 %) зразках кальцієвмісних ниркових каменів у кількості ~ 1 ppm (мкг/г).

Джерелами надходження урану в організм людини є вода та харчові продукти рослинного й тваринного походження [229]. Підвищені рівні ^{235}U та природного U були виявлені у питній воді, ґрунті та рослинах на території Харківської області [181]. Екскреція урану з сечею може викликати пошкодження ниркових структур, в особливості проксимальних каналців, які є мішенню для урану та інших актиноїдів [230]. Аналогічні зміни можуть відбуватися у разі депонування урану в ниркових каменях у хворих на сечокам'яну хворобу. Нефротоксична дія урану доведена експериментальними й клінічними дослідженнями та характеризується зниженням клубочкової фільтрації, збільшенням екскреції електролітів (натрію, калію, магнію, кальцію та неорганічного фосфату), підвищенням активності лактататдегідрогенази, яка є неспецифічним маркером ураження ниркової тканини, а також ферментів-маркерів тубулярного пошкодження – N-ацетилглюкозамінідази та лужної фосфатази [231].

Таким чином, ізотопи урану ^{235}U та ^{238}U як найбільш поширені актиноїди радіоактивно забруднених екосистем депонуються в кальцієвмісних ниркових каменях у хворих на сечокам'яну хворобу. Вміст даного актиноїда серед пацієнтів, які мешкають в Харківській області

дорівнює $\sim 1 \text{ ppm}$. Своєчасне лікування сечокам'яної хвороби сприятиме мінімізації токсичної дії урану на ниркові структури.

Передопераційне прогнозування хімічного складу каменю має важливе значення в аспекті вибору оптимального методу лікування. Питання можливості використання візуалізаційних методів діагностики в ідентифікації мінеральних складових ниркових каменів широко вивчається в сучасній літературі [228, 232, 233]. Комп'ютерна томографія (КТ) дає змогу диференціювати камені, що складаються із сечової кислоти та кальцієвих сполук (оксалат кальцію, фосфат кальцію), на основі відмінності в їхній рентгенівській щільності [234]. Однак диференціація кальцієвих мінералів між собою на підставі цього показника є складною, у зв'язку з тим, що кальцієвмісні ниркові камені часто мають змішаний склад [235].

У нашому дослідженні, в результаті проведення інфрачервоної спектроскопії зразків ниркових каменів, у їхньому складі було ідентифіковано широкий спектр кальцієвмісних сполук: оксалат кальцію у вигляді моногідрату (вевелліт) і дигідрату (ведделіт), а також фосфат кальцію у вигляді апатиту, гідроксилапатиту, фторапатиту, карбонатапатиту.

У більшості випадків камені мали змішаний мінеральний склад, представлений двома і більше мінеральними компонентами. Найчастіше зустрічалися зразки, що склалися з вевелліту й апатиту в різному відсотковому співвідношенні. Залежно від кількісної присутності мінеральних компонентів в аналізованих зразках, сечові камені були розділені на групи:

- I. Монокомпонентні оксалатно-кальцієві;
- II. Монокомпонентні фосфатно-кальцієві;
- III. Змішані, з переважним вмістом оксалатно-кальцієвого компонента (понад 50% зразка);
- IV. Змішані, з переважним вмістом фосфатно-кальцієвого компонента (понад 50% зразка).

Під час вивчення рентгенівської щільності каменів, на підставі даних мультиспіральної комп'ютерної томографії, що проводилася на доопераційному етапі, було встановлено, що значення цього показника в аналізованих зразках варіювало в діапазоні 1090-1785 HU.

У результаті міжгрупового порівняння середнього значення рентгенівської щільності серед кальцієвмісних каменів, що належать до різних мінеральних типів, достовірної різниці виявлено не було, що не дає змоги використовувати цей показник як індикатор мінерального типу каменю на передопераційному етапі

Сучасним трендом у лікуванні сечокам'яної хвороби є застосування різних видів літотрипсії, серед яких у більшості пацієнтів з розмірами каменю менше 2 см, у якості метода першої лінії розглядається ЕУХЛ [236,237]. Серед факторів, що впливають на результати лікування, важливе значення має крихкість конкременту, яка залежить від композиційних та структурних його особливостей [238]. Незважаючи на поширену думку, що рентгенівська щільність каменю Hounsfield unit, HU) є індикатором схильності до літотрипсії, на практиці ниркові конкременти з однаковими або близькими значеннями HU демонструють значну варіабельність за структурою і твердістю матеріалу [239].

При візуальній оцінці томографічних зображень каменів різних структурних типів було виявлено різний ступінь їх колірної насиченості. Колірна неоднорідність сечових каменів чітко диференціювалася в режимах перегляду, у яких значення WL знаходилося в діапазоні 650–750. Для кількісного аналізу та об'єктивізації колірних характеристик зображень була застосована програма ImageJ, яка була розроблена Національним інститутом здоров'я (США) та застосовується для цифрової обробки медичних зображень [240, 241].

У даному дослідженні, при аналізі томографічних зображень сечового каміння за допомогою програмного забезпечення ImageJ, було виявлено, що

камені різного структурного типу характеризувалися різною величиною середньої інтенсивності пікселів (ІІ).

У міру збільшення кількісної присутності кристалічної фази у структурі каменю, спостерігалось зростання середньої інтенсивності пікселів у його томографічному зображенні. При проведенні кореляційного аналізу між показниками ОЧКФ та ІІ була виявлена статистично достовірна залежність позитивної спрямованості ($p < 0,05$; $r = 0,51$), що дозволяє розглядати показник ІІ як томографічний критерій структурного стану ниркового каменю, який характеризує ступінь кристалічності його мінеральних складових.

Таким чином, структурний стан ниркового каменю визначається об'ємним співвідношенням аморфної та кристалічної фаз його мінеральних сполук. Збільшення об'ємної частки кристалічної фази у структурі каменю характеризується збільшенням показника середньої інтенсивності пікселів, що визначається шляхом кількісного аналізу його зображень на мультиспіральних комп'ютерних томограмах, за допомогою програмного забезпечення ImageJ. Даний показник слід використовувати в якості томографічного критерію оцінки структурного стану ниркових каменів, який характеризує ступінь кристалічності його мінеральних компонентів, що є доцільним в аспекті вибору оптимального методу літотрипсії.

В даний час у зв'язку з удосконаленням візуалізаційних методів діагностики спостерігається збільшення частоти виявлення необструктивних ниркових каменів [242]. Сучасні протоколи лікування даної патології передбачають застосування малоінвазивних методик, серед яких методом першого вибору у пацієнтів з розмірами каменю менше 2 см розглядається екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія (ЕУХЛ) [243, 244]. Ефективність даного методу визначається фізико-хімічними параметрами каменю, а також станом верхніх сечовивідних шляхів, зокрема перистальтичною активністю сечоводу, що забезпечує елімінацію фрагментів каменю [245]. З метою дослідження електричних і механічних

параметрів перистальтики сечовивідних шляхів, різними авторами були застосовані електроміографічні методи, зокрема імпедансометрія та вимірювання внутрішньопросвітнього тиску в сечоводі, які через свою інвазивність, пов'язану з ендоскопічним або лапароскопічним введенням електродів, мають обмежені можливості застосування у клінічній практиці [246-249].

Результатом проведення перистальтичних хвиль по верхніх сечовивідних шляхах є поява ультразвукового феномену сечовідних струменів з вічка сечоводу [250]. У попередніх дослідженнях була продемонстрована можливість застосування ультразвукової доплерографії сечовідних викидів у діагностиці обструкції верхніх сечовивідних шляхів [250], міхурово-сечовідної рефлюксної хвороби у дітей [265], диференціювання обструктивної та фізіологічної дилатації сечового тракту при вагітності [268]. Цей метод може бути доцільним інструментом неінвазивної оцінки функціонального стану сечоводу в аспекті прогнозування тривалості періоду елімінації фрагментів каменю після проведення ЕУХЛ. У даному дослідженні проведено аналіз перистальтичної активності сечоводу, яка може визначати його здатність до елімінації фрагментів каменю. Статус "stone free" на 28 день після ЕУХЛ було досягнуто у 123 (91,8%) пацієнтів. 11 (8,2%) хворих наприкінці періоду спостереження мали місце резидуальні фрагменти каменю у нижній групі чашок. Залежно від часу настання статусу "stone free", всі досліджувані пацієнти були поділені на 2 групи: першу групу склали 105 (78,4%) хворих, у яких цей статус був констатований протягом 14 днів після ЕУХЛ; друга група була представлена 29 (21,6%) пацієнтами з більш тривалішими термінами досягнення цього стану або мали резидуальні фрагменти каменю на 28 день спостереження. Обидві групи були зіставні за статтю, віком, стороною локалізації каменю.

Елімінаційна здатність сечоводу оцінювалася на підставі аналізу доплерограм сечовідних струменів. У досліджуваних пацієнтів були виявлені наступні: монофазний, двофазний, трифазний, продовжений.

Кількісна присутність перших трьох типів доплерограм у пацієнтів досліджуваних груп не відрізнялася. Подовжений тип доплерівського спектру у достовірно більшій кількості випадків спостерігався у пацієнтів 2 групи. Показник СШ був достовірно вищими у пацієнтів 1 групи. Достовірної різниці за показниками ПШ та Т у пацієнтів досліджуваних груп виявлено не було.

Отримані результати дозволяють розглядати тип доплерівського спектру, а також середню швидкість сечоводового викиду як доплерографічні критерії оцінки перистальтичної активності сечоводу, що визначають його елімінаційну здатність, у пацієнтів з нефролітіазом.

З метою аналізу взаємозв'язку показника СШ та тривалості періоду елімінації фрагментів каменю, було розраховано відношення шансів (ВШ). Значення медіани середньої швидкості сечовідних струменів у пацієнтів 1 та 2 груп були 12,7 см/сек та 9,9 см/сек відповідно. Для розрахунку ВШ, в якості порогового значення (cut off value) зниженої перистальтичної активності сечоводу було обрано значення СШ 10 см/сек. СШ \leq 10см/сек спостерігалася у 31 (29,52%) пацієнтів першої групи та 20 (68,96%) пацієнтів другої групи ($p < 0,001$). При порівнянні груп пацієнтів з величиною СШ \leq 10см/сек ($n=51$) та СШ >10 см/сек ($n=83$), відношення шансів склало 5,3 (95 % СІ: 2,1751 – 12,9368; $p= 0.0002$), що свідчить про те, що пацієнти з доплерографічним показником середньої швидкості сечовідного струменю ≤ 10 см/сек мають у 5,3 рази більші шанси тривалого (більше 14 днів) періоду відходження каменів після ЕУХЛ.

Успішність відходження каменю сечоводу або його фрагментів після проведення ЕУХЛ залежить від стану уродинаміки верхніх сечовивідних шляхів, зокрема перистальтики сечоводу, що ініціюється спонтанною активністю клітин пейсмейкерної зони ниркової миски, з подальшим

поширенням електричної та механічної активності в дистальні відділи сечоводу [252].

Згідно з сучасними уявленнями, вищевказана пейсмейкерна зона представлена 2 типами електрично активних клітин, розташованих субуротеліальному просторі миски і проксимальної частини пієлоуретерального сегмента - так звані високочастотні «атипові» гладком'язові клітини (АГК), що мають морфологічну та електрофізіологічну подібність із синоатріальними клітинами водія ритму серця, і низькочастотні, фібробластоподібні інтерстиціальні клітини, представлені в невеликій кількості та мають морфологічні, електричні та імуногістохімічні характеристики інтерстиціальних клітин Кахаля (ІКК), пейсмейкерних клітин шлунково-кишкового тракту [253, 254]. Клітини-пейсмейкери, взаємодіючи з електрично неактивними типовими гладком'язовими клітинами (ТГК) стінки сечового тракту, запускають процес пієлоуретеральної перистальтики [255]. Основна роль у пейсмейкерній активації відводиться АГК, тоді як ІКК забезпечують компенсаторний механізм забезпечення рудиментарних перистальтичних хвиль та руху сечі до сечового міхура, у разі зниження активності АГК, внаслідок пієлоуретеральної/сечовідної обструкції або хірургічного втручання [256]. Зниження перистальтики сечоводу на тлі його обструкції проявляється зменшенням частоти, тривалості та пікової швидкості сечоводових викидів, що визначаються при колірному доплерівському картуванні (ЦДК) сечового міхура [257,258].

У нашому дослідженні середні показники частоти сечоводових викидів, а також тривалості інтервалу між послідовними сечоводовими викидами на стороні обструкції достовірно відрізнялися від аналогічних показників протилежної сторони, де сечовивідні шляхи були інтактні. Неінвазивна стимуляція перистальтичної активності сечоводу є доцільною у аспекті підвищення ефективності експульсивної терапії у пацієнтів з уретеролітазом.

Патогенетично обґрунтованим варіантом експульсивної терапії може бути стимуляція перистальтичної активності сечоводу шляхом впливу на клітини пейсмейкерної зони ниркової миски та пієлоуретерального сегменту. З метою досягнення даного ефекту у цій роботі нами було застосовано транслюмбальну електроімпульсну вищевказаної пейсмейкерної зони.

Електростимуляція, як методика фізичного впливу на організм, набула широкого поширення у різних галузях медицини. Вплив електричним струмом активує мембрани нервових клітин, внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, процеси клітинної проліферації та диференціювання [261, 262]. У сучасній літературі є відомості про успішне застосування трансабдомінальної електричної стимуляції для активізації моторки шлунково-кишкового тракту [263, 264], транскраніальної електричної стимуляції з метою на збудливість кори головного мозку [266, 267].

Вибір параметрів ТЕІС ґрунтувався на базових принципах проведення електричної дії, що передбачають диференційований підхід, що визначає залежність інтенсивності стимуляції від глибини розташування електродів [269]. У цій роботі нами було застосовано неінвазивну (трансдермальну) стимуляцію одиночними електричними імпульсами прямокутної форми, з силою струму 15-30 мА і тривалістю 200 мксек. В результаті подачі імпульсу в різні моменти тимчасового діапазону між двома послідовними сечоводовими викидами (міжперистальтичний період, МПП) було виявлено, що електрична дія протягом останньої третини МПП генерувала перистальтичну хвилю, яка виявлялася позачерговим сечоводовим викидом на стороні впливу. При подачі електричного імпульсу у першій третині та середині МПП додаткова перистальтична хвиля або не реєструвалася, або реєструвалася не після кожного електричного стимулу. Отримані результати свідчать про зниження активності пейсмейкера після сечоводового викиду, у першу половину наступного МПП та підвищення його активності в останній третині цього періоду, протягом якого електроімпульсний вплив є найбільш

результативним. Отримані результати відповідають сучасним уявленням про механізми генерації електричних імпульсів у збудливих структурах, зокрема наявності сприятливих (стан збудливості) та несприятливих (стан рефрактерності) періодів для ініціації хвилі збудження [270].

В даній роботі був досліджений вплив транслюмбальної електроімпульсної стимуляції (ТЕІС) пейсмейкерної зони ниркової миски і пієлоуретерального сегменту на перистальтичну активність сечоводу у пацієнтів з уретеролітіазом. У дослідження були включені 54 пацієнти з каменями проксимального відділу сечоводу, у віці 22-67 років (середній вік $39,4 \pm 7,3$), чоловіків - 31, жінок - 23. Розміри каменів варіювали в діапазоні 4-7 мм, одиничні камені мали місце у 40 (74,1%) хворих, множинні - у 14 (25,9%) обстежуваних. Множинні камені стали наслідком фрагментації початкового конкременту після проведення ЕУХЛ. Камені правого сечоводу мали місце у 23 (42,6%) пацієнтів, камені лівого сечоводу визначалися у 31 (57,4%) хворого. Дослідження проводилося в 2 етапи. На першому етапі оцінювалися початкова частота сечовідних викидів, на стороні локалізації каменю, а також на контралатеральній, здоровій стороні. Другий етап дослідження передбачав оцінку цього показника на тлі проведення ТЕІС на стороні обструкції. Час реєстрації початкової, а також перистальтичної активності сечоводу, що стимулює, складала від 5 до 10 хвилин.

При проведенні ТЕІС за вищезазначеною методикою у пацієнтів з уретеролітіазом частота сечоводових викидів збільшилася в середньому на 59,4%, порівняно з вихідним рівнем, при цьому тривалість інтервалу між послідовними сечоводовими струменями була достовірно нижчою від вихідних значень.

Основною причиною звернень пацієнтів з сечокам'яною хворобою за медичною допомогою є больовий синдром, зумовлений міграцією каменю у сечовод з розвитком обструкції верхніх сечовивідних шляхів [242]. В якості першої лінії терапії, при локалізації каменю в сечоводі, в більшості випадків перевага надається екстракорпоральній ударно-хвильовій літотрипсії

(ЕУХЛ), ефективність якої збільшується у разі застосування в післяопераційному періоді експульсивної терапії (ЕТ), що сприяє скороченню часу відходження фрагментів каменю та зменшенню потреби в анальгетиках в післяопераційному періоді [243, 244]. Традиційним методом експульсивної терапії є застосування α -адреноблокаторів, механізм дії яких обумовлений розслабленням гладкої мускулатури сечоводу [245, 246].

Руху каменя сприяє не тільки релаксація сечоводу, але також його перистальтична активність. У разі обструкції спостерігається зниження частоти та амплітуди перистальтичних хвиль, що уповільнює процес літокінезу [271]. У цьому аспекті стимуляція перистальтичної активності сечоводу є патогенетично обґрунтованою складовою комплексної терапії уретеролітазу.

В даній роботі була досліджена ефективність комбінованого застосування транслюмбальної електроімпульсної стимуляції (ТЕІС) у поєднанні з тамсулозином, в якості експульсивної терапії після ЕУХЛ у пацієнтів з камінням проксимального відділу сечоводу.

До дослідження було включено 134 пацієнти (чоловіків - 74, жінок - 60 з камінням проксимального відділу сечоводу. Розміри каменів склали 6-20 мм (середній розмір каменю 10 [8; 17] мм). Усім пацієнтам була виконана ЕУХЛ, з подальшою експульсивною терапією в післяопераційному періоді. Залежно від виду експульсивної терапії усі хворі були розділені на 2 групи. В 1 (контрольній) групі в якості експульсивної терапії застосовувався традиційно використовуваний з цією метою тамсулозин, у дозі 0,4 мг на добу, у пацієнтів 2 (досліджуваної) групи, з метою активізації перистальтичної активності сечоводу, терапія тамсулозином поєднувалася з проведенням транслюмбальної електроімпульсної стимуляції (ТЕІС) пейсмейкерної зони ниркової миски та пієлоуретерального сегменту. Обидві групи були зіставні за статтю, віком, розмірами конкременту.

Результати лікування оцінювали перед кожною процедурою ТЕІС, шляхом виконання ультразвукового дослідження. У разі відсутності фрагментів каменю, а також ознак обструкції верхніх сечовивідних шляхів експульсивну терапію припиняли. Повторні сеанси ЕУХЛ проводили на 7 та 14 день, якщо при контрольному ультразвуковому дослідженні визначалися фрагменти каменю розмірами понад 5 мм. Остаточна оцінка результатів лікування проводилася на 28 день шляхом проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії без контрастування. Стан “stone free” констатували у разі відсутності конкрементів у сечовивідних шляхах. У кожній групі пацієнтів проводили розрахунок середніх показників тривалості експульсивної терапії, кількості сеансів ЕУХЛ, інтенсивності больового синдрому на підставі візуальної аналогової шкали (ВАШ) [272].

Результати лікування були проаналізовані у кожній групі пацієнтів, залежно від вихідних розмірів каменю. Застосування ТЕІС дозволило зменшити тривалість ЕТ у середньому на 36,4%. Інтенсивність больових відчуттів, в процесі експульсивної терапії, а також показник “stone free” на 28 добу лікування в досліджуваних групах достовірно не відрізнялися

Окремий розділ роботи присвячений дослідженню особливостей розвитку сечокам'яної хвороби у пацієнтів з коморбідними станами: цукровим діабетом 2 типу, реципієнтів ниркового трансплантату, каменеутворенні поєднаної локалізації.

Одним із завдань стало уточнення впливу цукрового діабету 2 типу на особливості розвитку СКХ і вивчення чинників, що впливають на каменеутворення. Згідно сучасних уявлень, патогенез сечокам'яної хвороби є багатофакторним і в більшості випадків обумовлений різними розладами метаболізму, зокрема вуглеводного, основним проявом якого є цукровий діабет. У дослідження були включені 59 пацієнтів з хронічною хворобою нирок, з яких 34 (55 %) чоловіки та 25(45 %) жінки у віковому діапазоні від 29 до 57 років (середній вік пацієнтів $39,2 \pm 5,7$ років). Діабетична нефропатія мала місце у 27 (45,8 %) хворих, у 32 (54,2 %) пацієнтів мала місце

недіабетична патологія, яка в 14 (43,7 %) випадках була представлена хронічним пієлонефритом, у 10 (31,2 %) хворих – хронічним гломерулонефритом, 8 (25%) обстежуваних мали кістозну хворобу нирок.

При оцінці біохімічних показників, середній рівень сечової кислоти (СК) в сироватці крові у хворих на цукровий діабет (ЦД) достовірно перевищив аналогічний показник у групі пацієнтів з недіабетичною патологією. Слід зазначити, що у пацієнтів обох порівнюваних груп з сироватковими концентраціями сечової кислоти, що перевищували рівень 498,5 мкмоль/л у чоловіків і 384,2 мкмоль/л у жінок, відзначалося прогресування артеріальної гіпертензії. Це пояснюється тим, що сечова кислота порушує гломерулярну гемодинаміку, блокує виділення ендотеліальними клітинами оксиду азоту, провокуючи вазоконстрикцію і артеріосклероз [273, 274]. Слід зазначити, що представлені відомості дають підстави вважати, що в умовах порушення вуглеводного обміну підвищення рівня урикемії може розцінюватися як додатковий атерогенний фактор, що сприяє підвищенню кардіоваскулярного ризику у даній категорії хворих.

При аналізі рівня сечової кислоти в групі пацієнтів з діабетичною нефропатією була виявлена пряма кореляційна залежність позитивної спрямованості між показником рівня сечової кислоти в крові і тривалістю цукрового діабету, як у чоловіків ($r=0,64$, $P<0,05$) так і у жінок ($r=0,58$, $P<0,05$), при цьому концентрація сечової кислоти в крові не залежала від віку ($r=0,27$, $p>0,05$ для чоловіків, $r=0,31$, $p>0,05$ для жінок) і статі пацієнтів ($r=0,35$, $p>0,05$ і $r=0,29$, $p>0,05$). У даному дослідженні було також відзначено, що в залежності від давності ниркової патології, в міру наростання рівня урикемії, збільшувався і рівень креатиніну в крові ($r= 0,52$ при $p < 0,05$). Оскільки креатинін утворюється постійно і фільтрується клубочками, не реабсорбуючись, кліренс креатиніну є ідеальним показником стану клубочкової фільтрації. Зменшення кліренсу сечової кислоти і креатиніну може бути наслідком порушення екскреторної здатності нирок, яке прогресує у міру збільшення давності захворювання

[275]. Рівні триглицеридов і гликозильованого гемоглобіну (HbA1) в крові у пацієнтів з різною тривалістю перебігу цукрового діабету достовірно не відрізнялися.

При аналізі рівня сечової кислоти в групі пацієнтів з діабетичною нефропатією була виявлена пряма залежність гіперурикемії від компенсації вуглеводного обміну. У хворих з рівнем HbA1 менше 8,5% спостерігалася помірна гіперурикемія, що в середньому складала $448,4 \pm 25,4$ мкмоль/л у чоловіків і $342,5 \pm 21,2$ мкмоль/л у жінок. У групі пацієнтів з рівнем HbA1 8,5% і більше мало місце достовірне підвищення середніх значень концентрації сечової кислоти до $468,6 \pm 23,8$ мкмоль у чоловіків і $374,5 \pm 22,5$ мкмоль/л у жінок ($p < 0,05$).

При дослідженні показників ліпідного обміну, було виявлено, що в групі хворих з діабетичною нефропатією мало місце достовірне підвищення рівня холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і триглицеридів (ТГ), що забезпечувало підвищення величини індексу атерогенності до 5.7 ± 1.2 . Даний факт обумовлений метаболічними порушеннями і «ліпотоксичністю» у хворих з діабетичною патологією [276]. Токсичний ефект може бути пов'язаний з накопиченням неестерифікованих жирних кислот та їх токсичних метаболітів, включаючи ацил-КоА, діацилгліцерин та церамід [277]. Підвищення рівня ліпідів у нирці супроводжується зниженням концентрації амонію та рН сечі, що є патогенетичним фактором каменеутворення [278]. Порушення балансу екскреції між кислотами та іонами амонію викликає ацидифікацію сечі і повертає до утворення каменів з сечової кислоти [276]. Рівні триглицеридов і гликозильованого гемоглобіну (HbA1) в групах пацієнтів з різною тривалістю перебігу цукрового діабету достовірно не відрізнялися.

Рівні триглицеридов і гликозильованого гемоглобіну (HbA1) в крові у пацієнтів з різною тривалістю перебігу цукрового діабету достовірно не відрізнялися.

В ході дослідження була виявлена пряма залежність гіперурикемії від компенсації вуглеводного обміну. У хворих з рівнем НbА1 менше 8,5% спостерігалася помірна гіперурикемія, що в середньому складала $448,4 \pm 25,4$ мкмоль/л у чоловіків і $342,5 \pm 21,2$ мкмоль/л у жінок. У групі пацієнтів з рівнем НbА1 8,5% і більше мало місце достовірне підвищення середніх значень концентрації сечової кислоти до $468,6 \pm 23,8$ мкмоль у чоловіків і $374,5 \pm 22,5$ мкмоль/л у жінок ($p < 0,05$).

Сечокам'яна хвороба, як супутнє захворювання, була виявлена у 19 (67,8%) обстежених пацієнтів. Камені нирок мали місце у 14 (73,7%) пацієнтів, сечоводу - у 7 (26,3%). Відзначалося достовірне збільшення числа випадків виявлення каменів в органах сечовидільної системи при збільшенні тривалості цукрового діабету ($r = 0,64$, $p < 0,05$).

При аналізі мінерального складу фрагментів видалених конкрементів методом інфрачервоної спектроскопії було виявлено, що у 13 (68,4%) хворих камені мали монофазний склад, який був представлений сечовою кислотою або дигідратом сечової кислоти в кристалічному, або аморфному стані, у 6 (31,5%) випадках камені мали змішаний мінеральний склад, при цьому домінуючим компонентом, що займає більше 50% об'єму зразка була сечова кислота.

Передбачається роль інсулінорезистентності і гіперінсулінемії, основних ланок патогенезу метаболічного синдрому, в підвищеній кислотності сечі і формуванні сечокислих каменів [276]. Зв'язок ацидификації сечі з інсулінорезистентністю підтверджують і інші світові дослідження. N.Abate і співавт. (2004), у дослідженні на хворих з сечокислими каменями і здорових добровольцях з введенням контрольованих доз інсуліну з відповідною дієтою виявили зниження рН сечі, зменшення екскреції іонів амонія і цитратів і збільшення екскреції кислот з сечею в порівнянні з нормою [279]. Таким чином, у цих хворих порушений баланс між кислотами, що екскретуються та іонами амонія, що призводить до ацидификації сечі та формування каменів з сечової кислоти.

Узагальнюючи представлені дані, можна зробити висновок, що ключовим фактором розвитку сечокам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу є порушення обміну сечової кислоти, що проявляється підвищенням рівня урикемії з прогресуванням тривалості захворювання, незалежно від віку та статі хворих. Домінуючими компонентами сечових каменів у хворих на цукровий діабет 2 типу є сечова кислота, а також дигідрат сечової кислоти в кристалічному або аморфному стані.

Мета цього підрозділу полягала у вивченні розповсюдженості та патогенетичних особливостей розвитку сечокам'яної хвороби у реципієнтів ниркового трансплантату та оцінці можливостей малоінвазивних методів лікування даного захворювання.

Трансплантація, як вид надання високотехнологічної медичної допомоги пацієнтам з термінальною стадією хронічної хвороби нирок, залишається на одному з останніх місць за темпом розвитку в Україні [280]. В умовах існуючого дефіциту донорських органів розширюється обсяг показань до використання донорів з супутньою патологією, що згодом призводить до формування коморбідних станів у реципієнтів ниркового трансплантату [288]. Формування ниркових каменів у пацієнтів ниркового трансплантату можна розглядати в числі посттрансплантаційних ускладнень [289], яке вимагає спільного ведення хворих лікарями урологічної та нефрологічної клініки. Єдиної концепції патогенезу сечокам'яної хвороби у пацієнтів з нирковим трансплантатом не існує. Розвиток захворювання може бути пов'язаний з низкою складних фізико-хімічних процесів, що відбуваються як в організмі в цілому, так і в органах сечовидільної системи. В якості патогенетичних факторів розвитку СКХ у даної категорії хворих розглядаються попередня інфекція сечовивідних шляхів, тривала катетеризація сечового міхура, стентування сечовивідних шляхів, атонія сечового міхура, рефлюкс у ділянці неоуретероцістоанастомозу, імуносупресивна терапія [281-283].

В рамках дослідження були обстежені 69 пацієнтів з трансплантованою ниркою, з яких 38 (55 %) чоловіки та 31 (45 %) жінки в віковому діапазоні від 27 до 48 років (середній вік пацієнтів $33,2 \pm 5,7$ років). Середній вік трансплантату складав 3,4 роки. Серед захворювань, які призвели до розвитку термінальної стадії хронічної хвороби нирок визначався цукровий діабет у 17 (26,6 %) пацієнтів, хронічний гломерулонефрит – у 21 (32,8%), хронічний пієлонефрит – у 15 (23,4 %), аномалії розвитку сечовидільної системи – у 11 (17,2 %).

За результатами обстеження всі пацієнти були розподілені на 2 групи: основну і групу порівняння. Основну групу склали 5 реципієнтів ниркового трансплантату з наявністю каменів у нирках та сечовивідних шляхах. У групу порівняння увійшли 64 реципієнта без ознак сечокам'яної хвороби.

При обстеженні реципієнтів ниркового трансплантату за вищенаведеним алгоритмом сечокам'яна хвороба була встановлена у 5 (7,8%) досліджених. У 2 (3,1%) хворих мали місце камені нирок, у 3 (4,7%) – камені сечоводу. Розміри каменів варіювали в діапазоні 2-9,5 мм, середній розмір становив 6,4 мм. Рентгенівська щільність конкрементів, за даними комп'ютерної томографії, складала 540-1300 НУ.

У загальному аналізі сечі у всіх пацієнтів дослідної групи була відмічена лейкоцитурія різного ступеню виразності: від 30 до 100 лейкоцитів в полі зору, що може свідчити про наявність хронічної інфекції сечовивідних шляхів.

При оцінці метаболічного статусу у реципієнтів ниркового трансплантату з наявністю сечокам'яної хвороби було виявлено статистично значуще підвищення рівню кальцію та ПТГ в порівнянні з контрольною групою.

У реципієнтів з сечокам'яною хворобою подальша лікувальна тактика визначалася локалізацією та розмірами каменю. Конкременти розміром до 5 мм не підлягали активному видаленню. Хворим призначалося динамічне

спостереження та літолітична терапія, у разі низької щільності конкременту (менш 1000 НУ).

У 3 (4,6%) пацієнтів розміри каменів склали від 6 до 9,7 мм, у зв'язку з чим їм було проведено контактну уретеролітотрипсію на контактному літотриптері "Storz". Мінеральний склад видалених фрагментів був досліджений за допомогою інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії.

За результатами ІЧС переважна більшість досліджених зразків сечових каменів мала змішаний мінеральний склад, домінуючим компонентом якого були фосфати кальцію, що може свідчить про інфекційне походження каменів.

Таким чином, можливим патогенетичним фактором, який сприяє формуванню сечових каменів у даній категорії хворих є гіперпаратиреоз та спричинена їм гіперкальціємія. Наявність лейкоцитурії а також присутність фосфату кальцію в якості домінуючого компоненту мінерального складу видалених каменів може свідчити про патогенетичну роль інфекції сечовивідних шляхів у розвитку сечокам'яної хвороби у пацієнтів з трансплантованою ниркою. Активне видалення каменю є доцільним при наявності каменів, розмірами більш 5 мм. В якості методу вибору малоінвазивного лікування слід розглядати контактну літотрипсію, яка дозволяє в короткі терміни відновити уродинаміку верхніх сечових шляхів.

Сечокам'яна хвороба має декілька ключових етіотропних чинників. Серед усіх випадків розвитку уролітіазу системність уражень, яка може свідчити про інфекційну природу процесу, звертають увагу випадки з наявністю каменів в інших органах. [286, 287]. Такі випадки вимагають вивчення на предмет наявності антигенного впливу персистируючих вірусів, що може бути причиною системності розвитку патологічного процесу [288-290]. У зв'язку з вищевикладеним, була досліджена персистенція цитомегаловірусу (ЦМВ) та вірусу епідемічного паротиту (ВЕП), при поєднанні каменів нирок і слинових залоз для уточнення етіопатогенезу даної патології.

Вірусологи розглядають слинові залози як найбільш пермісивний орган для ЦМВ і ВЕП [291]. При цьому роботи присвячені поєднанню вказаних вірусів і каменів в нирках одиничні [292]. У літературі відомі експериментальні роботи з отримання вказаних хронічних вірусних інфекцій "in vitro" на культурах тканин тварин і людини, що перевиваються. Такий метод моделювання дає можливість виключити вплив нервових і гуморальних чинників організму на течію інфекції і виявити безпосередню відповідь клітини на дію вірусу. В результаті репродукції ЦМВ і ВЕП спостерігаються характерні цитопатичні ефекти [291], при яких важливим чинником є збереження або ушкодження клітинних мембран [293]. В даному дослідженні, при вірусологічному обстеженні культуральним методом тканин піднижнещелепних слинових залоз в усіх 11 культурах був отриманий цитопатичний ефект. У препаратах, узятих у 10 (91 %) хворих визначалися велетенські одноядерні клітини з внутрішньоядерними включеннями, що свідчать про присутність в цих зразках ЦМВ. У 6 (54%) препаратах визначалися багатоядерні симпласти, що свідчать про присутність в них ВЕП. У 5 (45%) випадках виявлялися обидва види змінених клітин, що свідчать про поєднану вірусну інфекцію. Інтенсивність імунної відповіді, отриману в нашій роботі, можна пояснити рівнем індивідуальної імунної резистентності пацієнтів. Так, стають з'ясовними одиничні негативні результати.

За результатами дослідження можна констатувати, що наявність вірусів цитомегалії та епідемічного паротиту у формі персистенції, може свідчити про їх участь у процесі каменеутворення у пацієнтів з поєднанням нефро- та сіалолітазу. Послідовність подій при цьому залишається не ясною, оскільки для вивчення потенційного зв'язку проведено недостатню кількість досліджень. Є дані, що пацієнти з сіалолітаз більш схильні до розвитку нефролітазу [287]. В цілому можна констатувати необхідність проведення більш поглиблених досліджень присвячених як етіології, так і коморбідності даних станів з вивченням сімейних, епідеміологічних,

екологічних, географічних даних. Проведені дослідження дадуть можливість визначення фактичного зв'язку між сіалолітіазом та нефролітіазом. За результатами проведених досліджень можемо констатувати, що категорія хворих, що досліджується, характеризується наявністю вірусів цитомегалії та епідемічного паротиту у формі персистенції, що може свідчити про їх участь у процесі каменеутворення.

Окремий розділ роботи присвячений індивідуалізації лікувальної стратегії, в рамках якої сформована концепція дотримання принципів мінімальної інвазивності та партисипативності.

Принцип мінімальної інвазивності полягає у пріоритетному розгляді стратегії лікування, яка не потребує інвазивного втручання, загального знеболення, дронування сечовивідних шляхів та госпіталізації. Оптимальним шляхом реалізації даного підходу у пацієнтів з сечокам'яною хворобою є застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотріпсії у комбінації з медикаментозними та фізичними (транслюмбальна електроімпульсна стимуляція перистальтичної активності сечоводу) методами стимуляції літокінезу.

Принцип партисипативності: передбачає залучення пацієнта до процесу прийняття рішень у виборі методу лікування. Індивідуалізований підхід у виборі лікувальної стратегії у пацієнтів з сечокам'яною хворобою передбачає дотримання принципів мінімальної інвазивності та партисипативності.

Реалізація принципу мінімальної інвазивності полягає у першочерговому розгляді стратегії лікування, яка не потребує інвазивного втручання, загального знеболення, дронування сечовивідних шляхів та госпіталізації. Оптимальним шляхом реалізації даного підходу у пацієнтів з сечокам'яною хворобою є застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотріпсії у комбінації з медикаментозними та фізичними (транслюмбальна електроімпульсна стимуляція перистальтичної активності сечоводу) методами стимуляції літокінезу.

На етапі вибору лікувальної стратегії є доцільним оцінка прогнозу її ефективності.

Згідно рекомендацій Європейської асоціації урологів, екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія (ЕУХЛ), перкутанна (ПНЛ) та уретероскопічна (УРЛ) літотрипсія вважаються альтернативними методами лікування пацієнтів з сечокам'яною хворобою [294 - 296]. ЕУХЛ є неінвазивною процедурою, яка в більшості випадків не потребує анестезії та може виконуватись в амбулаторному порядку. Відсоток успіху ЕУХЛ при лікуванні каменів сечоводу становить приблизно 88-90% [297-298]. В деяких випадках не вдається досягнути фрагментації конкремента, навіть при повторних сеансах ЕУХЛ, внаслідок чого виникає необхідність проведення додаткових ендоскопічних процедур, а також відкритих оперативних втручань [299].

Отже, визначення прогностичних факторів ефективності ЕУХЛ є доцільним на етапі вибору оптимального методу лікування у пацієнтів з уретеролітазом.

З цією метою були проаналізовані результати проведення ЕУХЛ у 123 хворих. Дані були проаналізовані для виявлення клінічних та радіологічних факторів, пов'язаних із неефективністю лікування.

Середній вік пацієнтів становив $32,5 \pm 11,78$ років (діапазон від 19 до 72 років). Камені діагностувалися на підставі проведення комп'ютерної томографії на мультиспіральному комп'ютерному томографі Toshiba Aquilion 16 (Японія).

В якості можливих факторів ефективності ЕУХЛ були досліджені розмір каменю (МЛР), індекс маси тіла (ІМТ), середня рентгенівська щільність каменю в одиницях Хаусфілда (СРЩ), ступінь кристалічності каменю за показником середньої інтенсивності пікселів в томографічному зображенні (СП), тривалість (Т), середня частота (СЧ), пікова (ПШ) та середня швидкості (СШ)сечовідних струменів.

ІМТ виміряли для кожного пацієнта шляхом ділення ваги пацієнта в кілограмах на зріст у метрах. МЛР, СРЩ та СП були отримані за даними комп'ютерної томографії. МЛР розглядався як максимальний лінійний розмір каменю в аксіальній або корональній площині [245] Показник СРЩ розраховувався як середній показник щільності в одиницях Хаусфілда, виміряний в площині найбільшої площі поперечного перерізу каменю, без включення суміжних м'яких тканин [228], СП обчислювався шляхом кількісного аналізу томографічного зображення каменю за допомогою програмного пакета ImageJ. Показники СЧ, ПШ, СШ, Т обчислювались за результатами проведення доплерографії сечовідних струменів на стороні локалізації каменю.

ЕУХЛ проводили на літотриптері Dornier Compact Delta II, під ультразвуковим контролем, з частотою імпульсів 90 за хвилину та з максимальною кількістю імпульсів 2000 за сеанс. Результат лікування оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження на 7,14 та 28 день після сеансу ЕУХЛ. При наявності фрагментів каменю більше 5мм проводили повторний сеанс ЕУХЛ.

Лікування вважалось ефективним в разі досягнення статусу "stone free" - відсутність фрагментів каменю у проекції нирок та сечовивідних шляхів протягом 28 днів лікування. Відсутність ефективності лікування констатовалося в разі наявності фрагментів каменю > 5мм в нирках сечовивідних шляхах на 28 день лікування.

В результаті проведеного лікування у 103 (83,7%) пацієнтів було констатована відсутність каменів в сечовивідних шляхах (стан "stone free"). У 20 (16,3%) на 28 день після проведеної ЕУХЛ відмічалися фрагменти каменю більше 5мм, у зв'язку з чим було виконано контактну уретеролітотрипсію. В якості ускладнень у 16 (13%) пацієнтів був констатоване загострення хронічного пієлонефриту, яке потребувало черезшкірної нефростомії.

Дані були проаналізовані для виявлення клінічних та радіологічних факторів, пов'язаних із неефективністю лікування. З цією метою всі досліджувані хворі були розподілені на 2 групи: пацієнти, в яких лікування було ефективним – стан “stone free” протягом 28 днів спостереження (група А), пацієнти з відсутністю ефективності на 28 день спостереження: наявність фрагментів каменя більше 5 мм, необхідність проведення додаткових процедур: уретероскопічна літотрипсія, перкутанна літотрипсія (група В). Показники віку, статі, МЛР, ІМТ, СРЦ, СІП, ПШ, СШ, СЧ були обчислені для кожної групи та порівняні між собою.

Багато досліджень продемонстрували, що консистенція, розмір, форма, розташування та НУ каменів у сечоводі та ІМТ можуть бути предикторами результату ЕУХЛ [300, 301]. Що стосується розміру каменів, то більший розмір пов'язаний з більш високим ризиком неефективності лікування каменів у сечовивідних шляхах. Недавні дослідження показали, що розмір каменів є незалежним предиктором швидкості вивільнення каменів після ЕУХЛ [302, 303]. Існує позитивна кореляція між SSD та ІМТ при дослідженні всіх каменів верхніх шляхів [304]. Корисність ІМТ для прогнозування успішного ЕУХЛ різна. Згідно деяких досліджень ІМТ є значним провісником успіху [301]. І навпаки, в іншій роботі ІМТ не вдалося передбачити успішні результати ЕУХЛ, тоді як SSD залишався значущим предиктором [305]. Згідно результатів даного дослідження ІМТ не був фактором, який впливає на результати ЕУХЛ. Показник щільності каменю за даними комп'ютерної томографії багатьма авторами вважається предиктором ефективності фрагментації [302]. У нашому дослідженні даний показник не був значущим предиктором ефективності ЕУХЛ, що дозволяє вважати, що існують інші фактори, а саме особливості внутрішньої структури каменю, які зумовлюють його піддатливість дії ударної хвилі.

В даному дослідженні були відзначені достовірні відмінності між групами за розміром каменю а також показниками СІП, СШ, СЧ.

За допомогою статистичного методу «випадок-контроль» визначені 3 групи факторів, що впливають на результативність даної стратегії лікування, а саме: фізичні характеристики каменю (розміри, ступінь кристалічності,) елімінаційна здатність сечовивідних шляхів, яка характеризується доплерографічним показником середньої швидкості та частоти сечоводних струменів.

З метою визначення впливу незалежних змінних на залежну був застосований множинний регресійний аналіз, де залежною змінною служив показник часу повного виведення каменю, а незалежними – сукупність показників, отриманих за діагностичними методиками, що застосовуються.

Необхідно зазначити в таблиці, що детермінуючий вплив на ефективність ЕУХЛ, тобто скорочення часу повного виведення каменю, надають змінні «ступінь кристалічності каменю» ($Beta = -0,33$; $t = -4,62$; $p = 0,000$), «розмір каменю» ($Beta = -0,47$; $t = -3,12$; $p = 0,000$), «середня швидкість сечовідних струменів» ($Beta = 0,25$; $t = 4,15$; $p = 0,000$), частота сечовідних струменів ($Beta = 0,21$; $t = 5,32$; $p = 0,000$). Даний предикторний фактор пояснює 62,6% дисперсії даних при $F = 46,49$ та $p < 0,001$, сила їхнього впливу на залежну змінну $R=0,79$.

Розгляд неінвазивної стратегії лікування є доцільним, якщо $\beta \geq -0,57$.

Отже, при зменшенні розмірів та кристалічності каменю, а також при збільшенні середньої швидкості та частоти сечовідних струменів буде збільшуватись вірогідність позитивного результату.

З урахуванням визначених факторів впливу на результати лікування розроблено алгоритм вибору методу лікування у пацієнтів з нефро- та уретеролітіазом.

Оцінка прогнозу ефективності лікування за цією моделлю дозволяє встановити її доцільність та індивідуалізувати лікувальну стратегію в кожному конкретному випадку.

Невідомою складовою лікувальної стратегії є ведення пацієнта в післяопераційному періоді. З позицій реалізації принципу мінімальної

інвазивності, були вивчені фактори, що визначають вибір тактики ведення пацієнтів після проведення ЕУХЛ. З цією метою було проаналізовано результати застосування ЕУХЛ у 127 пацієнтів (жінок - 68, чоловіків - 59) з уролітіазом. Середній вік хворих становив 46,7 років (19-87 років). Ниркова локалізація каменів мала місце у 55 (43,3%), камені сечоводу у 72 (56,69%) хворих. Розміри ниркових каменів варіювали від 6 до 20 мм, розміри каменів сечоводів становили від 5 до 17 мм. Сеанси ЕУВЛ виконували на літотриптері Dornier Compact Sigma (Німеччина), під ультразвуковим контролем. Тактика післяопераційного ведення хворих (амбулаторне або стаціонарне) визначалася локалізацією конкремента, його розмірами, вираженістю больового синдрому, а також наявністю епізодів загострення хронічного пієлонефриту в анамнезі. Показаннями до стаціонарного лікування у 22 (17,3%) хворих були ниркова локалізація каменів розмірами понад 1,5 см, больовий синдром, що вимагає введення понад 3 доз анальгетиків на добу, а також наявність епізоду загострення хронічного пієлонефриту протягом двох тижнів перед проведенням ЕУВЛ. У всіх інших випадках - 105 (82,6%) хворих, літотрипсію проводили амбулаторно. У післяопераційному періоді всім пацієнтам призначали таблетовані спазмолітики (дротаверин, скополамін) у поєднанні з альфа-адреноблокаторами (тамсулозин). Хворим, у яких протягом двох попередніх тижнів мав місце епізод загострення хронічного пієлонефриту, парентерально призначали антибактеріальні препарати. Контрольне обстеження проводили на 5 день після ЕУХЛ, і воно полягало в клінічній оцінці симптомів сечокам'яної хвороби (вираженість больового синдрому, дизуричних явищ, кількість епізодів ниркової коліки), випадків загострення хронічного пієлонефриту, а також ультразвуковій оцінці стану нирок та сечовивідних шляхів, наявності та розмірів фрагментів каменю.

Більшість пацієнтів (92,4%), які перебували на амбулаторному лікуванні, відзначили зменшення частоти виникнення і вираженості больових нападів після проведення ЕУХЛ. Госпіталізація протягом 5 днів

після проведення ЕУХЛ знадобилася 8 (7,6%) пацієнтам, водночас у 5 (4,7%) випадках вона була пов'язана з часто повторюваними нападами ниркової коліки, у 3 (2,8%) випадках - із загостренням хронічного пієлонефриту. У групі пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні, почастішання нападів ниркової коліки було відмічено в 6 (27,2%) хворих, для купірування якої в 3 (13,6%) випадках було потрібне введення наркотичних анальгетиків. Загострення хронічного пієлонефриту мало місце у 2 (9%) стаціонарних хворих. Вищевказані ускладнення в післяопераційному періоді спостерігалися у хворих із нирковою локалізацією конкременту. За результатами ультразвукового дослідження на 5 день після ЕУХЛ відсутність каменів у нирках і сечовивідних шляхах була відзначена у 76 (72,3%) хворих амбулаторної групи і у 14 (63,3%) хворих стаціонарної. У пацієнтів із залишковими фрагментами каменю понад 4 мм було проведено повторний сеанс ЕУХЛ.

Одже, факторами, що визначають вибір тактики ведення хворих після ЕУХЛ є локалізація каменю, його розміри, вираженість больового синдрому, наявність епізодів загострення пієлонефриту в анамнезі. Як тактику першого вибору можна розглядати амбулаторне ведення пацієнтів, за винятком випадків ниркової локалізації конкременту, розмірами понад 1,5 см, вираженого больового синдрому, що вимагає введення більше 3 доз анальгетиків на добу, також наявності епізоду загострення хронічного пієлонефриту протягом 2 тижнів перед проведенням ЕУХЛ. Врахування вищевказаних чинників дає змогу поліпшити результати літотрипсії та знизити ризик виникнення ускладнень.

Можливими шляхами реалізації ендоскопічного підходу в якості першої або другої лінії лікування, згідно запропонованого алгоритму, є ПНЛ у пацієнтів з каменями нирки, УРЛ у хворих з каменями сечоводу.

Деяки випадки сечокам'яної хвороби потребують окремого підходу у виборі лікування. Це стосується пацієнтів з каменем сечоводу з тривалою

обструкцією сечовивідних шляхів, а також хворих безсимптомними каменями ниркових чашок.

Камінь, що тривало знаходиться в одній локалізації, «вбитий» камінь сечоводу багатьма авторами розглядається як ускладнений варіант сечокам'яної хвороби. Думки відносно ведення пацієнтів з цією формою уретеролитиазу суперечливі, єдиний підхід не вироблений [306, 307]. Такі камені гірше дезінтегруються при ЕУХЛ, часто присутні запальні зміни стінки сечоводу, а також відсутність видільної функції нирки на стороні ураження, що перешкоджає адекватному відходженню фрагментів каменю [307]. Тому у 11 (13,4%) пацієнтів з цією локалізацією конкременту в якості першої лінії було зроблена контактна лазерна уретеролитотрипсія. У 6 (7,3%) хворих при уретероскопии були виявлені трофічні зміни стінки сечоводу в місці розташування каменю, перфорації сечоводу, що представляють ризик, при проведенні контактної літотрипсії, у зв'язку з чим було виконано комбіноване лікування: ретроградне зміщення каменю в порожнинну систему бруньки із стентуванням і подальшою ЕУХЛ.

У 7,3% хворих при уретероскопии були виявлені трофічні зміни стінки сечоводу в місці розташування каменю, перфорації сечоводу, що представляють ризик, при проведенні контактної літотрипсії, у зв'язку з чим було виконано комбіноване лікування: ретроградне зміщення каменю в порожнинну систему нирки із стентуванням і подальшою ЕУХЛ. У пацієнтів з розмірами каменю 2 і більше см доцільним є комбіноване застосування ЕУХЛ з подальшою литоекстракцією, при необхідності, доповнюваною контактною літотрипсією великих фрагментів каменю. Ця тактика була застосована у 11 пацієнтів з каменем дистального відділу сечоводу. В результаті проведеного лікування у пацієнтів цієї групи в усіх випадках була відновлена прохідність сечовивідних шляхів за рахунок повної елімінації фрагментів каменю.

Одним із завдань нашого дослідження була розробка лікувального підходу у пацієнтів з безсимптомними каменями ниркових чашок.

Безсимптомні чашкові камені були нами діагностовані у 73 пацієнтів (чоловіків - 39, жінок - 34). Середній вік обстежуваних склав 34,7 (19-78) років. У 58 (79,5%) хворих мали місце поодинокі камені верхньої, середньої та нижньої групи чашок. У 9 (12,3%) випадках визначалися множинні чашкові камені однієї нирки, у 6 (8,2%) були виявлені множинні чашкові камені обох нирок. Розміри каменів варіювали від 2 до 23 мм.

У більшості хворих – 52 (71,2%) камені були встановлені при ультразвуковому дослідженні, яке у 37 (50,6%) пацієнтів було проведено в зв'язку з больовим синдромом, обумовленим наявністю каменю контралатеральної нирки або сечоводу, в 15 (20,5 %) випадках чашкові камені виявлялися випадково при профілактичному ультразвуковому дослідженні. У 21 (28,8%) хворих дану патологію було діагностовано в якості супутньої при томографічному дослідженні органів черевної порожнини або хребта.

Проблема вибору лікувальної тактики при первинному виявленні безсимптомних чашкових каменів багато в чому обумовлена ризиком розвитку симптомів і ускладнень, зумовленими їх міграцією в розташовані нижче відділи сечовивідних шляхів. Імовірність міграції конкрементів верхньої, середньої і нижньої групи чашок становить 20%, 45,9% і 7,1% відповідно [308].

В даний час підходи до ведення хворих з чашковою локалізацією каменю суперечливі. В якості альтернативних методів розглядаються ПНЛ, ЕУХЛ, ендоскопічна каліколітотрипсія, динамічне спостереження [309, 310]. Результативність кожного з вищевказаних методів залежить від правильності вибору показань, з урахуванням індивідуальних особливостей нефролітіазу у різних пацієнтів. Динамічне спостереження виправдано при розмірах каменю менш 5мм. Є досить висока ймовірність самостійного відходження таких каменів [312]. Головним критерієм ефективності малоінвазивних методів лікування уролітіазу будь-якої локалізації є показник "stone-free". За даним показником ПНЛ є найбільш ефективною

[313], однак вона пов'язана з більшою інвазивністю і великим ризиком ускладнень [314]. ЕУХЛ, будучи неінвазивною методикою, у більшості пацієнтів розглядається в якості першого вибору, проте її ефективність знаходиться в зворотній залежності від розмірів і рентгенівської щільності конкременту [315]. Застосування ЕУХЛ не приводить до бажаного результату у пацієнтів з анатомічними особливостями чашечно-мискової системи: гострий інфундібуло-пельвікальний кут, вузька шийка чашки [316]. В процесі вибору методу лікування необхідно враховувати вищевказані клінічні особливості чашкового нефролітіазу.

В данному дослідженні перевага у виборі лікувального підходу віддавалася методам активного видалення каменя - екстракорпальній ударно-хвильовій літотрипсії (ЕУХЛ) або перкутанній нефролітотрипсії (ПНЛ). Основним диференціальним критерієм у виборі методу лікування був розмір конкременту.

ЕУХЛ, як першочергова методика розглядалася при розмірах каменю від 5 до 15 мм. Протипоказаннями до ЕУХЛ вважали вузьку шийку чашки (менш ніж 3 мм), камені у дивертикулі чашки, гострий інфундібуло-пельвікальний кут, порушення згортання крові. Показанням до ПНЛ були великі (понад 15мм) камені. Динамічне спостереження в поєднанні і літолітичною та літокінетичною терапією призначалось у разі неможливості або недоцільності виконання вищевказаних методик: розміри каменю менше 5 мм, високий ризик оперативного втручання у пацієнтів з тяжкою кардіальною або неврологічною патологією.

Розроблений алгоритм вибору лікувальної тактики був застосований у всіх 73 пацієнтів з безсимптомними чашковими каменями. У 19 (26%) хворого з розмірами каменю менше 5 мм активна хірургічна тактика розглядалася як недоцільна, всім хворим було рекомендовано динамічне спостереження з ультразвуковим контролем кожні 6 місяців.

ЕУХЛ була проведена у 42 (57,5%) пацієнтів з розмірами каменів від 5 до 15мм. Дана методика була застосована у 8 (10,9%) хворих з каменів

верхньої групи чашок, 11 (15,1%) пацієнтів з каменями середньої і 10 (13,7%) хворих з конкрементами нижньої групи чашок. ЕУХЛ множинних чашкових каменів односторонньої локалізації проведена у 9 (12,3%) хворих, в 4 (5,5%) випадках показанням у даному методу з'явилися множинні чашкові камені обох нирок. ПНЛ була проведена у 12 (16,4%) пацієнтів з розмірами каменів від 16 до 23 мм. У 8 (10,9%) хворих камені локалізувалися в нижній групі чашок, у 4 (5,5%) - в середній групі.

Ефективність проведеного лікування оцінювали за критерієм "stone free". У групі хворих, яким була застосована ЕУХЛ, цей показник оцінювали через 2 місяці після початку лікування, стан "stone free" було досягнуто в 36 (85,7%) випадках. Резидуальні фрагменти каменя спостерігалися у хворих з первинною локалізацією конкременту в нижній чашці. У групі пацієнтів, яким була застосована ПНЛ стан "stone free" констатували у 11 (91,7%) хворих, у 1 (8,3%) пацієнта при контрольному ультразвуковому дослідженні визначався резидуальний фрагмент каменю, розмірами менше 5 мм. Практичне застосування даного алгоритму у 73 пацієнтів дозволило констатувати досить високу ефективність лікування за показником "stone free" при мінімальному ризику ускладнень.

Останнім часом все більшого поширення набуває нова модель охорони здоров'я - так звана 4П-медицина, медицина майбутнього. Свою назву вона отримала від чотирьох основних принципів: персоналізації, предикції, превентивності та партисипативності [308]. Перші три принципи реалізуються в аспекті попередження захворювання, та передбачають аналіз генетичних та фізіологічних особливостей пацієнта (персоналізація), виявлення схильності до певних захворювань та створення прогнозу здоров'я (предикція), розробка та впровадження індивідуальних профілактичних заходів з метою попередження розвитку захворювань (превентивність). Принцип партисипативності, залучення пацієнта до процесу прийняття рішень, застосовується на етапі лікування.

В Європейських рекомендаціях визначено основні підходи до лікування даної патології, в залежності від розмірів і локалізації каменю, тривалості обструкції сечовивідних шляхів [309]. Перевага надається неінвазивним і малоінвазивним методам, серед яких найбільшого поширення набули екстракорпоральна ударно-хвильова (ЕУХЛ), уретероскопічна (УРЛ) та перкутанна (ПНЛ) літотрипсія [310-312]. Кожна методика має свої показання, однак при ряді форм уролітіазу дані методи можуть розглядатися як альтернативні, у зв'язку з чим вибір найбільш оптимального з них повинен визначатися не тільки думкою лікаря, але також пріоритетами пацієнта. Саме цей підхід покладений в основу принципу партисипативності, який передбачає мотивовану участь пацієнта в процесі лікування. Вибір лікувальної програми, в рамках цієї концепції, повинен враховувати суб'єктивні переваги пацієнта, що в подальшому буде мати вплив на ступінь його задоволеності наданою допомогою. Застосування принципу партисипативності сприятиме покращенню комплаєнсу в процесі лікування та матиме позитивний вплив на його результати.

Були вивчені суб'єктивні переваги пацієнтів у виборі методу лікування сечокам'яної хвороби та оцінити ступінь задовільності пацієнтів проведеним лікуванням в аспекті застосування принципу партисипативності.

В дослідження були включені 107 хворих з каменями проксимального відділу сечоводу. Розмір каменів варіювали в діапазоні 6-17 мм (середній розмір склав $8,4 \pm 1,2$ мм). В якості альтернативних методів лікування, згідно рекомендацій Європейської асоціації урологів (EAU), пацієнтам було запропоновано перкутанну, уретероскопічну та екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію. Виходячи з принципу партисипативності, пацієнти були інформовані про особливості кожного методу, в якості критеріїв порівняння були обрані наступні: ступінь інвазивності методу, повнота видалення каменю, необхідність госпіталізації, необхідність та вид анестезії,

необхідність та метод післяопераційного дренивання сечовивідних шляхів, можливі ускладнення, вірогідність додаткових процедур, прогнозована тривалість лікування.

В усіх випадках метод лікування було обрано базуючись на пріоритетах пацієнтів. Задоволеність пацієнтів проведеним лікуванням перевірялася за допомогою спеціально розробленої анкети. Анкета заповнювалася пацієнтами самостійно. Опитувальник включав оцінку задоволеності лікуванням за 5 бальною шкалою (дуже задоволений, задоволений, прийнятний, незадоволений, дуже незадоволений) та 4 критеріями (біль, симптоми порушеного сечовипускання, необхідність госпіталізації, тривалість лікування і статус відсутності каменів). Суб'єктивні пріоритети пацієнтів та задоволеність лікуванням, відповідно вищезазначених критеріїв, оцінювались для кожного методу окремо.

Основними параметрами суб'єктивного вибору методу лікування серед пацієнтів з каменями сечоводу при однакових медичних показаннях були: ступінь інвазивності методу, необхідність госпіталізації, тривалість лікування, повнота видалення каменів, частота ускладнень, необхідність внутрішнього дренивання сечовивідних шляхів, вірогідність додаткових втручань.

УРЛ була виконана 37 (34,6%) пацієнтам. Визначальними факторами при виборі даного методу були бажання одномоментно позбутися конкрементів, відсутність необхідності в загальному знеболенні, а також небажання піддаватися додатковим ендоскопічним маніпуляціям, ймовірність яких вище в разі проведення ЕУХЛ.

ПНЛ обрали 9 (8,4%) пацієнтів, які мали в пріоритеті можливість одномоментного видалення конкременту, відсутність необхідності внутрішнього дренивання сечових шляхів та проведення додаткових процедур у разі проксимальної міграції каменю.

ЕУХЛ була виконана 61 (57%) пацієнту, у яких в пріоритеті була неінвазивність, відсутність необхідності в госпіталізації, загальному

знеболенні та післяопераційному дренированні сечових шляхів. Будь-які асоціації між вибором хворого, соціально-економічними умовами його життя і анамнезом уролітіазу виявлені не були.

Загальна задоволеність проведеним лікуванням в групі пацієнтів, яким було проведено УРЛ в середньому складала $4,3 \pm 0,9$ бали, та достовірно не відрізнялася від значення даного показника в групі пацієнтів, які обрали ЕУХЛ ($4,0 \pm 1,2$ бали) та ПНЛ ($4,0 \pm 0,7$ бали), $p > 0,05$.

Аналізуючи суб'єктивну оцінку пацієнтами проведеного лікування за критеріями було встановлено, що основний параметр, який визначав ступінь задоволеності лікуванням в групі пацієнтів, яким проведено УРЛ та ПНЛ був термін лікування. В групі пацієнтів з ЕУХЛ визначальне значення мала неінвазивність методу.

Одже, вибір методу лікування у пацієнтів з сечокам'яною хворобою повинен, перш за все, ґрунтуватися на клінічних критеріях, викладених у відповідних національних та міжнародних рекомендаціях. При наявності однакових показань і можливості застосування декількох альтернативних лікувальних підходів - вибір за пацієнтом, за умови повного інформування про переваги і недоліки кожного з них. Дотримання принципу партисипативності при розробці індивідуальної програми лікування сечокам'яної хвороби сприяє підвищенню комплаєнтності пацієнта і, в кінцевому підсумку, його задоволеності лікуванням.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні викладено наукове обґрунтування та нове вирішення актуальної науково-практичної проблеми урології – індивідуалізації стратегії лікування сечока'яної хвороби в напрямку мінімалізації інвазивності, на підставі визначення структурно-композиційних особливостей ниркових каменів та елімінаційної здатності сечовідних шляхів. Узагальнення отриманих результатів дало змогу сформулювати наступні висновки:

1. Ниркові камені в переважній більшості випадків (74,64%) мають змішаний мінеральний склад, представлений двома та більше мінералами, превалюючим з яких є вевелліт – моногідрат оксалата кальція (68,3%). Склад сечових каменів має особливості, залежно від статі і віку пацієнтів. Утворення оксалатно-кальцієвих конкрементів найбільш характерно для чоловіків пік захворюваності припадає на вік 30-39 років. Гендерних особливостей розподілу каменів, домінуючими компонентами яких є кальцію фосфат і сечова кислота не виявлено. Частота виявлення каменів із сечової кислоти збільшується з віком, зворотна залежність характерна для вікового розподілу фосфатно-кальцієвих конкрементів.

2. Структурний стан ниркового каменю визначається об'ємним співвідношенням аморфної та кристалічної фаз його мінеральних складових. Присутність аморфної фази в 70,1% зразків ниркових каменів свідчить про незавершений процес кристалізації. Збільшення об'ємної частки кристалічної фази (ОЧКФ) у структурі каменю знижує його сприйнятливність до ударно-хвильової дезінтеграції.

3. Візуально-діагностичною ознакою структурного стану ниркового каменю є показник середньої інтенсивності пікселів (СПІ), що визначається шляхом кількісного аналізу його зображень на мультиспіральних комп'ютерних томограмах, за допомогою програмного забезпечення ImageJ (США). Встановлена достовірна кореляційна

залежність позитивної спрямованості між показниками ОЧКФ та СІП ($r=0,51$, $p<0,05$). Визначення СІП слід використовувати в якості томографічного критерію оцінки структурного стану ниркових каменів, який характеризує ступінь кристалічності його мінеральних компонентів.

4. Визначено вміст елементів Si, Rb, Cl, F на рівні 10^{-40} % мас, та депонування ізотопів $^{212,214}\text{Pb}$, ^{40}K , $^{235,238}\text{U}$, у слідових концентраціях ($\sim 1\text{ppm}$) в ниркових каменях, мінеральний склад яких був представлений моногідратом оксалата кальцію (вевеліт), дігідратом оксалата кальцію (веделіт) та фосфатно-кальцієвими сполуками (апатит, гідроксиапатит, фторапатит, карбонатапатит).

5. Елімінаційна здатність сечоводу у пацієнтів із нефролітіазом визначається його перистальтичною активністю, неінвазивним методом оцінки якої є доплерографія сечовідних струменів. Маркерами низької елімінаційної здатності сечоводу слід розглядати продовжений тип доплерівського спектру, а також середню швидкість сечовідного струменю ≤ 10 см/сек.

6. Транслюмбальна електроімпульсна стимуляція (ТЕІС) пейсмеккерної зони ниркової миски та піелоуретерального сегменту сприяє підвищенню перистальтичної активності сечоводу шляхом ініціації додаткових перистальтичних хвиль. Застосування ТЕІС в комплексній експульсивній терапії після ЕУХЛ дозволяє на 36,4% скоротити тривалість періоду відходження фрагментів каменю.

7. Ключовим фактором розвитку сечокам'яної хвороби у хворих з діабетичним ураженням нирок є вторинна гіперурікемія, рівень якої залежить від ступеню компенсації цукрового діабету та є достовірно вищим у пацієнтів з вмістом глікозильованого гемоглобіну більше 8,5% ($p<0,05$). Вірогідність каменеутворення в органах сечовидільної системи достовірно зростає у міру збільшення тривалості цукрового діабету ($r=0,64$, $p<0,05$), не залежно від віку та статі хворих. Домінуючими компонентами сечових

каменів у хворих на цукровий діабет є сечова кислота, а також дигідрат сечової кислоти в кристалічному або аморфному стані.

8. Визначальними критеріями вибору методу лікування пацієнтів з сечокам'яною хворобою є розміри та ступінь кристалічності каменю, елімінаційна здатність сечовивідних шляхів. Використання запропонованої мультіваріантної моделі оцінки прогнозу ефективності лікування з урахуванням вищезазначених критеріїв дозволяє встановити доцільність та індивідуалізувати лікувальну стратегію за умов дотримання принципів мінімальної інвазивності та партисипативності.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оцінки структурних особливостей ниркових каменів є доцільним визначення об'ємної частки кристалічної фази в структурі каменя за допомогою критсалооптичного аналізу на поляризаційному мікроскопі.
2. Основним методом визначення мінерального складу сечового каміння є інфрачервона спектроскопія, рентгоструктурний аналіз рекомендовано застосовувати в якості уточнюючого, у разі виявлення рідкісних, нетипових мінералів.
3. В якості візуально-діагностичного критерію ступеня кристалічності ниркового каменю рекомендовано застосовувати показник середньої інтенсивності пікселів (СПІ), що визначається шляхом кількісного аналізу його зображень на мультиспіральних комп'ютерних томограмах, за допомогою програмного забезпечення ImageJ (США). Значення СПІ для каменів першого ступеня кристалічності становить < 124 , друга ступінь кристалічності відповідає діапазону СПІ $125 - 165$, значення СПІ каменів третього ступеня кристалічності становить > 165 .

4. З метою визначення елімінаційної здатності сечоводу рекомендовано застосовувати доплерографічну оцінку сечовідних струменів. Маркерами низької елімінаційної здатності сечоводу є продовжений тип доплерівського спектру, а також середня швидкість сечовідного струменю ≤ 10 см/сек.
5. При виборі малоінвазивного методу лікування у пацієнтів з сечокам'яною хворобою рекомендовано дотримуватись принципів мінімальної інвазивності, який полягає у пріоритетному розгляді стратегії лікування, яка не потребує інвазивного втручання, загального знеболення, дренивання сечовивідних шляхів та госпіталізації та принципу партисипативності.
6. ЕУХЛ рекомендована у якості методу першого вибору у пацієнтів з каменем нирки або сечоводу, розмірами < 2 см, 1,2 ступенів кристалічності та достатній елімінаційній здатності сечоводу.
7. Показанням до застосування ТЕІС після ЕУХЛ є низька елімінаційна здатність сечоводу, яка характеризується продовженим типом доплерівського спектру, а також середньою швидкістю сечовідних струменів ≤ 10 см/сек.
8. Ендоскопічні методи літотріпсії (ПНЛ, УРЛ) є пріоритетними у пацієнтів з каменями нирки або сечоводу, розмірами ≥ 2 см та 3 ступеня кристалічності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Пасєчніков СП, Возіанов СО, Лісовий ВМ та ін. *Урологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів*. Вінниця: Нова книга, 2019. 424 с.
2. Trinchieri., et al. *Epidemiology, in Stone Disease*. Health Publications: Paris. 2003.
3. Lang J, Narendrula A, El-Zawahry A, Sindhwani P, Ekwenna O. Global Trends in Incidence and Burden of Urolithiasis from 1990 to 2019: An Analysis of Global Burden of Disease Study Data. *Eur Urol Open Sci*. 2022;35:37-46. doi:10.1016/j.euros.2021.10.008
4. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62(1):160-165. doi:10.1016/j.eururo.2012.03.052
5. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol*. 2017;35(9):1301-1320. doi:10.1007/s00345-017-2008-6
6. Chen MH, Weng SF, Hsu CC, et al. Urolithiasis risk: a comparison between healthcare providers and the general population. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:273. Published 2016 Jul 18. doi:10.1186/s12913-016-1539-7
7. Li S, Huang X, Liu J, et al. Trends in the Incidence and DALYs of Urolithiasis From 1990 to 2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Public Health*. 2022;10:825541. doi:10.3389/fpubh.2022.825541
8. Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am*. 2007;34:287-93.
9. Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR, et al. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int*. 2005;68:1808-14.

10. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC, et al. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol.* 2005;173:848-57.
11. Siu JJY, Chen HY, Liao PC, et al. The Cost-Effectiveness of Treatment Modalities for Ureteral Stones: A National Comprehensive Study. *Inquiry.* 2016;53:0046958016669015. doi:10.1177/0046958016669015
12. Chang CP, Huang SH, Tai HL, et al. Optimal treatment for distal ureteral calculi: extracorporeal shockwave lithotripsy versus ureteroscopy. *J Endourol.* 2001;15:563.
13. Bierkens AF, Hendrikx AJ, de la Rosette J, et al. Treatment of mid- and lower ureteric calculi: extracorporeal shock-wave lithotripsy vs laser ureteroscopy. A comparison of costs, morbidity and effectiveness. *Br J Urol.* 1998;81:31.
14. Parker BD, Frederick RW, Reilly TP, et al. Efficiency and cost of treating proximal ureteral stones: shock wave lithotripsy versus ureteroscopy plus holmium: yttrium-aluminum-garnet laser. *Urology.* 2004;64:1102.
15. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, et al. *Campbell-Walsh Urology: 4-Volume Set (11th Ed.)*. Faculty Bookshelf 69. 2016.
16. Turk C, Neisius A, Petřík A, et al. *EAU Guidelines: Urolithiasis*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6. URL: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/#3> (available 21.08.2023)
17. Boyce WH, Garvey FK. The amount and nature of the organic matrix in urinary calculi: a review. *J Urol.* 1956;76:213–27
18. Boyce WH. Organic matrix of human urinary concretions. *Am J Med.* 1968;45:673–83.
19. Finlayson B, Reid F. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. *Invest Urol.* 1978;15:442–8.
20. Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int.* 1994;46:847–54.
21. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg.* 1937;105:1009–1027.

22. Miller NL, Gillen DL, Williams JC, et al. A formal test of the hypothesis that idiopathic calcium oxalate stones grow on Randall's plaque. *BJU Int.* 2009;103:966–971.
23. Miller NL, Williams JC, Jr., Evan AP, et al. In idiopathic calcium oxalate stone-formers, unattached stones show evidence of having originated as attached stones on Randall's plaque. *BJU Int.* 2010;105:242–245.
24. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest.* 2003;111:607–616.
25. Stoller ML, Low RK, Shami GS, et al. High resolution radiography of cadaveric kidneys: unraveling the mystery of Randall's plaque formation. *J Urol.* 1996;156:1263–1266.
26. Kwon MS, Lim SW, Kwon HM. Hypertonic stress in the kidney: a necessary evil. *Physiology (Bethesda).* 2009;24:186–191.
27. O'Connor PM. Renal oxygen delivery: matching delivery to metabolic demand. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33:961–967.
28. Stoller ML, Meng MV, Abrahams HM, et al. The primary stone event: a new hypothesis involving a vascular etiology. *J Urol.* 2004;171:1920–1924.
29. Shekarriz B, Lu HF, Stoller ML. Correlation of unilateral urolithiasis with sleep posture. *J Urol.* 2001;165:1085–1087.
30. Rubenstein JN, Stackhouse GB, Stoller ML. Effect of body position on renal parenchyma perfusion as measured by nuclear scintigraphy. *Urology.* 2007;70:227–229.
31. Rule AD, Roger VL, Melton LJ, et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1641–1644.
32. Reiner AP, Kahn A, Eisner BH, et al. Kidney stones and subclinical atherosclerosis in young adults: the CARDIA study. *J Urol.* 2011;185:920–925.
33. Taylor EN, Curhan GC. Oxalate intake and the risk for nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2198–2204.

34. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int.* 2004;66:2402–2410.
35. Вощула ВИ. Метафилактика мочекаменной болезни. *Здоровье мужчины* 2015;1(52):4–9.
36. Hu H, Zhang J, Lu Y, et al. Association between Circulating Vitamin D Level and Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(3):301. doi:10.3390/nu9030301
37. Brikowski TH, Lotan Y, Pearle MS. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(28):9841-9846. doi:10.1073/pnas.0709652105
38. Jiang YH, Kuo HC. Urothelial dysfunction and increased suburothelial inflammation of urinary bladder are involved in patients with upper urinary tract urolithiasis--clinical and immunohistochemistry study. *PLoS One.* 2014;9(10):e110754. doi:10.1371/journal.pone.0110754
39. Tay YD, Liu M, Bandeira L, et al. Occult urolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Endocr Res.* 2018;43(2):106-115. doi:10.1080/07435800.2018.1431275
40. Zhu X, Shan C, Zhu Q, et al. Clinical value of calcium load test in differential diagnosis of different types of hyperparathyroidism. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(12):5445-5452. Published 2014 Nov 25.
41. Wang S, Zhang Y, Zhang X, Tang Y, Li J. Upper urinary tract stone compositions: the role of age and gender. *Int Braz J Urol.* 2020;46(1):70-80. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0278
42. Zeng G, Mai Z, Xia S, Wang Z, Zhang K, Wang L, et al. Prevalence of kidney stones in China: an ultrasonography based cross-sectional study. *BJU Int.* 2017;120:109–116.
43. Das P, Gupta G, Velu V, Awasthi R, Dua K, Malipeddi H. Formation of struvite urinary stones and approaches towards the inhibition-A review. *Biomed Pharmacother.* 2017;96:361–370.

44. Mufti UB, Nalagatla SK. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol.* 2010;24(10):1557-1561. doi:10.1089/end.2010.0093
45. Chen Y, DeVivo MJ, Roseman JM. Current trend and risk factors for kidney stones in persons with spinal cord injury: a longitudinal study. *Spinal Cord.* 2000;38(6):346-353. doi:10.1038/sj.sc.3101008
46. Gonzalez RD, Canales BK. Kidney stone risk following modern bariatric surgery. *Curr Urol Rep.* 2014;15(5):401. doi:10.1007/s11934-014-0401-x
47. Basiri A, Shakhssalim N, Khoshdel AR, et al. Familial relations and recurrence pattern in nephrolithiasis: new words about old subjects. *Urol J.* 2010;7(2):81-86.
48. Goldfarb DS, Fischer ME, Keich Y, Goldberg J. A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry. *Kidney Int.* 2005;67(3):1053-1061. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00170.x
49. Matlaga BR, Shah OD, Assimos DG. Drug-induced urinary calculi. *Rev Urol.* 2003;5(4):227-231.
50. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA.* 2005;293:455–462.
51. Noh TI, Hong J, Kang SH, Jung J. Association of meteorological factors and ambient air pollution on medical care utilization for urolithiasis: a population-based time-series study. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):402. doi:10.1186/s12882-021-02614-5
52. Teichman JM. Clinical practice. Acute renal colic from ureteral calculus. *N Engl J Med.* 2004;350(7):684-693. doi:10.1056/NEJMcp030813
53. Boyce CJ, Pickhardt PJ, Lawrence EM, et al. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults: objective determination using low dose noncontrast CT. *J Urol.* 2010;183:1017–21

54. Noh TI, Pyun JH, Shim JS, Kang SH, Cheon J, Kang SG. A comparison between asymptomatic and symptomatic ureteral stones. *Sci Rep.* 2023;13(1):2757. doi:10.1038/s41598-023-29866-5
55. Han DS, Cher BAY, Lee D, Rajendran S, Riblet NBV, Pais VM Jr. The Durability of Active Surveillance in Patients with Asymptomatic Kidney Stones: A Systematic Review. *J Endourol.* 2019;33(7):598-605. doi:10.1089/end.2018.0695
56. Southgate SJ, Herbst MK. Ultrasound of the Urinary Tract. [Updated 2023 Jan 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535381/> (available 21.08.2023)
57. Senel C, Tuncel A, Balci M, et al. Safety and reliability of fluoroscopy-free technique in retrograde intrarenal surgery. *Minerva Urol Nefrol.* 2018;70(6):606-611. doi:10.23736/S0393-2249.18.03228-9
58. Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med.* 2014;371(12):1100-1110. doi:10.1056/NEJMoal404446
59. Ray AA, Ghiculete D, Pace KT, Honey RJ. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. *Urology.* 2010;76(2):295-300. doi:10.1016/j.urology.2009.12.015
60. Regan F, Kuszyk B, Bohlman ME, Jackman S. Acute ureteric calculus obstruction: unenhanced spiral CT versus HASTE MR urography and abdominal radiograph. *Br J Radiol.* 2005;78(930):506-511. doi:10.1259/bjr/22314006
61. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol.* 2002;41(4):351-362. doi:10.1016/s0302-2838(02)00064-7
62. Kennish SJ, Bhatnagar P, Wah TM, Bush S, Irving HC. Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? *Clin Radiol.* 2008;63(10):1131-1135. doi:10.1016/j.crad.2008.04.012

63. Liu YY, Huang ZH, Huang KW. Deep Learning Model for Computer-Aided Diagnosis of Urolithiasis Detection from Kidney-Ureter-Bladder Images. *Bioengineering (Basel)*. 2022;9(12):811. doi:10.3390/bioengineering9120811
64. Worster A, Preyra I, Weaver B, Haines T. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2002;40(3):280-286. doi:10.1067/mem.2002.126170
65. Doty E, DiGiacomo S, Gunn B, Westafer L, Schoenfeld E. What are the clinical effects of the different emergency department imaging options for suspected renal colic? A scoping review. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021;2(3):e12446. doi:10.1002/emp2.12446
66. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs*. 2018;78(2):163-201. doi:10.1007/s40265-017-0853-7
67. M?llhaupt G, Engeler DS, Schmid HP, Abt D. How do stone attenuation and skin-to-stone distance in computed tomography influence the performance of shock wave lithotripsy in ureteral stone disease? *BMC Urol*. 2015;15:72. doi:10.1186/s12894-015-0069-7
68. Masch WR, Cronin KC, Sahani DV, Kambadakone A. Imaging in Urolithiasis. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(2):209-224. doi:10.1016/j.rcl.2016.10.002
69. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol*. 2008;18(1):4-17. doi:10.1007/s00330-007-0792-x
70. Cheng K, Cassidy F, Aganovic L, Taddonio M, Vahdat N. CT urography: how to optimize the technique. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(12):3786-3799. doi:10.1007/s00261-019-02111-2
71. Poletti PA, Platon A, Rutschmann OT, Schmidlin FR, Iselin CE, Becker CD. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically

suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(4):927-933. doi:10.2214/AJR.06.0793

72. Xiang H, Chan M, Brown V, Huo YR, Chan L, Ridley L. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of low-dose computed tomography of the kidneys, ureters and bladder for urolithiasis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017;61(5):582-590. doi:10.1111/1754-9485.1258773.

73. Jawalekar S, Surve VT, Bhutay AK. The composition and quantitative analysis of urinary calculi in patients with renal calculi. *Nepal Med Coll J.* 2010;12(3):145-148.

74. Kravdal G, Helg? D, Moe MK. Infrared spectroscopy is the gold standard for kidney stone analysis. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke.* 2015;135(4):313-4.

75. Serkan Yalçın M, Tek M. Analysis of Urinary Stones Collected from Some Patients with X-Ray Diffraction, Fourier Transform Infrared Spectroscopy, and Scanning Electron Microscopy. *J Appl Spectrosc.* 2019;85:1050–1057. <https://doi.org/10.1007/s10812-019-00758-9>

76. Gilad R, Williams JC Jr, Usman KD, et al. Interpreting the results of chemical stone analysis in the era of modern stone analysis techniques. *J Nephrol.* 2017;30(1):135-140. doi:10.1007/s40620-016-0274-9

77. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *Eur Urol.* 2018;73(4):583-595. doi:10.1016/j.eururo.2017.11.001

78. Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2004(2):CD004137. doi:10.1002/14651858.CD004137.pub3

79. Corvino A, Magli E, Minale M, Autelitano A, Valente V, Pierantoni GM. Phloroglucinol-Derived Medications are Effective in Reducing Pain and Spasms of Urinary and Biliary Tracts: Results of Phase 3 Multicentre, Open-Label,

Randomized, Comparative Studies of Clinical Effectiveness and Safety. *Adv Ther.* 2023;40(2):619-640. doi:10.1007/s12325-022-02347-3

80. Safaie A, Tavoli M, Babaniamansour S, et al. Intravenous morphine plus ibuprofen or ketorolac versus intravenous morphine alone in reducing renal colic pain intensity in emergency department: A randomized, double-blind clinical trial. *Turk J Emerg Med.* 2022;22(1):8-14. doi:10.4103/2452-2473.336108

81. Hinojosa-Gonzalez DE, Torres-Martinez M, Villegas-De Leon SU, et al. Emergent urinary decompression in acute stone-related urinary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Urology.* 2023;16(1):19-31. doi:10.1177/20514158211017027

82. Yallappa S, Amer T, Jones P, et al. Natural History of Conservatively Managed Ureteral Stones: Analysis of 6600 Patients. *J Endourol.* 2018;32(5):371-379. doi:10.1089/end.2017.0848

83. Juman C, Bruce A, Kwan TY, et al. Comparison of the Efficacy of Male Sexual Activity Versus Alpha-Blockers in the Expulsion of Distal Ureteric Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2021;13(11):e19347. doi:10.7759/cureus.19347

84. Lu Y, Zhang W, Su H, Ma C, Li H. The Efficacy of Sexual Intercourse Or Masturbation For The Expulsion Of Distal Ureteral Stones In Men: A Systematic Review And Meta-analysis Of Randomized-controlled Trials. *Urol J.* 2022;19(4):246-252. doi:10.22037/uj.v19i.7119

85. Ye Z, Zeng G, Yang H, et al. Efficacy and Safety of Tamsulosin in Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones with Renal Colic: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Eur Urol.* 2018;73(3):385-391. doi:10.1016/j.eururo.2017.10.033

86. Elsayy AA, Elshal AM, El-Nahas AR, Elbaset MA, Farag H, Shokeir AA. Can We Predict the Outcome of Oral Dissolution Therapy for Radiolucent Renal Calculi? A Prospective Study. *J Urol.* 2019;201(2):350-357. doi:10.1016/j.juro.2018.09.027

87. El-Gamal O, El-Bendary M, Ragab M, Rasheed M. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. *Urol Res.* 2012;40(3):219-224. doi:10.1007/s00240-011-0406-6
88. Kachrilas S, Papatsoris A, Bach C, et al. The current role of percutaneous chemolysis in the management of urolithiasis: review and results. *Urolithiasis.* 2013;41(4):323-326. doi:10.1007/s00240-013-0575-6
89. Skolarikos A, Laguna MP, Alivizatos G, Kural AR, de la Rosette JJ. The role for active monitoring in urinary stones: a systematic review. *J Endourol.* 2010;24(6):923-930. doi:10.1089/end.2009.0670
90. McClinton S, Starr K, Thomas R, et al. The clinical and cost effectiveness of surgical interventions for stones in the lower pole of the kidney: the percutaneous nephrolithotomy, flexible ureterorenoscopy and extracorporeal shockwave lithotripsy for lower pole kidney stones randomised controlled trial (PUrE RCT) protocol. *Trials.* 2020;21(1):479. doi:10.1186/s13063-020-04326-x
91. Chung DY, Cho KS, Lee DH, Han JH, Kang DH, Jung HD, et al. Impact of colic pain as a significant factor for predicting the stone free rate of one-session shock wave lithotripsy for treating ureter stones: a Bayesian logistic regression model analysis. *PLOS One.* 2015;10:e0123800 10.1371/journal.pone.0123800
92. Li K, Lin T, Zhang C, et al. Optimal frequency of shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190(4):1260-1267. doi:10.1016/j.juro.2013.03.075
93. Skuginna V, Nguyen DP, Seiler R, Kiss B, Thalmann GN, Roth B. Does Stepwise Voltage Ramping Protect the Kidney from Injury During Extracorporeal Shockwave Lithotripsy? Results of a Prospective Randomized Trial. *Eur Urol.* 2016;69(2):267-273. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.017
94. Skolarikos A, Grivas N, Kallidonis P, et al. The Efficacy of Medical Expulsive Therapy (MET) in Improving Stone-free Rate and Stone Expulsion Time, After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (SWL) for Upper Urinary Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology.* 2015;86(6):1057-1064. doi:10.1016/j.urology.2015.09.004

95. Talso M, Tefik T, Mantica G, et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy: current knowledge and future perspectives. *Minerva Urol Nefrol.* 2019;71(4):365-372. doi:10.23736/S0393-2249.19.03415-5
96. Young HH, McKay RW. Congenital valvular obstruction of the prostatic urethra. *Surg Gynecol Obstet.* 1929;48:509.
97. Gridley CM, Knudsen BE. Digital ureteroscopes: technology update. *Res Rep Urol.* 2017 Jan 27;9:19-25. doi: 10.2147/RRU.S104229. PMID: 28203551.
98. Geraghty R, Abourmarzouk O, Rai B, Biyani CS, Rukin NJ, Somani BK. Evidence for Ureterorenoscopy and Laser Fragmentation (URSL) for Large Renal Stones in the Modern Era. *Curr Urol Rep.* 2015;16(8):54. doi:10.1007/s11934-015-0529-3
99. Santiago JE, Hollander AB, Soni SD, Link RE, Mayer WA. To Dust or Not To Dust: a Systematic Review of Ureteroscopic Laser Lithotripsy Techniques. *Curr Urol Rep.* 2017;18(4):32. doi:10.1007/s11934-017-0677-8
100. Ventimiglia E, Pauchard F, Quadrini F, et al. High- and Low-Power Laser Lithotripsy Achieves Similar Results: A Systematic Review and Meta-Analysis of Available Clinical Series. *J Endourol.* 2021;35(8):1146-1152. doi:10.1089/end.2020.0090
101. Binbay M, Tepeler A, Singh A, et al. Evaluation of pneumatic versus holmium: YAG laser lithotripsy for impacted ureteral stones. *Int Urol Nephrol.* 2011;43(4):989-995. doi:10.1007/s11255-011-9951-8
102. John TT, Razdan S. Adjunctive tamsulosin improves stone free rate after ureteroscopic lithotripsy of large renal and ureteric calculi: a prospective randomized study. *Urology.* 2010;75(5):1040-1042. doi:10.1016/j.urology.2009.07.1257
103. Yang Y, Tang Y, Bai Y, Wang X, Feng D, Han P. Preoperative double-J stent placement can improve the stone-free rate for patients undergoing ureteroscopic lithotripsy: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis.* 2018;46(5):493-499. doi:10.1007/s00240-017-1012-z

104. Song T, Liao B, Zheng S, Wei Q. Meta-analysis of postoperatively stenting or not in patients underwent ureteroscopic lithotripsy. *Urol Res.* 2012;40(1):67-77. doi:10.1007/s00240-011-0385-7
105. Lamb AD, Vowler SL, Johnston R, Dunn N, Wiseman OJ. Meta-analysis showing the beneficial effect of α -blockers on ureteric stent discomfort. *BJU Int.* 2011;108(11):1894-1902. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10170.x
106. Zeng G, Cai C, Duan X, et al. Mini Percutaneous Nephrolithotomy Is a Noninferior Modality to Standard Percutaneous Nephrolithotomy for the Management of 20-40mm Renal Calculi: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Eur Urol.* 2021;79(1):114-121. doi:10.1016/j.eururo.2020.09.026105.
107. Ganesamoni R, Sabnis RB, Mishra S, et al. Prospective randomized controlled trial comparing laser lithotripsy with pneumatic lithotripsy in miniperc for renal calculi. *J Endourol.* 2013;27(12):1444-1449. doi:10.1089/end.2013.0177
108. Li J, Gao L, Li Q, Zhang Y, Jiang Q. Supine versus prone position for percutaneous nephrolithotripsy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2019;66:62-71. doi:10.1016/j.ijisu.2019.04.016
109. Cracco CM, Scoffone CM. Endoscopic combined intrarenal surgery (ECIRS) - Tips and tricks to improve outcomes: A systematic review. *Turk J Urol.* 2020;46(1):46-57. doi:10.5152/tud.2020.20282
110. Abdullatif VA, Sur RL, Abdullatif ZA, Szabo SR, Abbott JE. The Safety and Efficacy of Endoscopic Combined Intrarenal Surgery (ECIRS) versus Percutaneous Nephrolithotomy (PCNL): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Urol.* 2022;2022:1716554. doi:10.1155/2022/1716554
111. El-Shaer W, Kandeel W, Abdel-Lateef S, Torkey A, Elshaer A. Complete Ultrasound-guided Percutaneous Nephrolithotomy in Prone and Supine Positions: A Randomized Controlled Study. *Urology.* 2019;128:31-37. doi:10.1016/j.urology.2019.03.004
112. Wu Y, Xun Y, Lu Y, Hu H, Qin B, Wang S. Effectiveness and safety of four tract dilation methods of percutaneous nephrolithotomy: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020;19(4):2661-2671.

113. Mykoniatis I, Pietropaolo A, Pyrgidis N, et al. Mini percutaneous nephrolithotomy versus standard percutaneous nephrolithotomy for the management of renal stones over 2 cm: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Urol Nephrol.* 2022;74(4):409-417.

114. Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, Setthawong V, Laopaiboon M. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD007044. Published 2014 Nov 24. doi:10.1002/14651858.CD007044.pub3

115. Xuan H, Du Z, Xia L, Cao Y, Chen Q, Xue W. Comparison of outcomes between flexible ureteroscopy and mini-percutaneous nephrolithotomy in the management of upper calyceal calculi larger than 2 cm. *BMC Urol.* 2022;22(1):183. Published 2022 Nov 15. doi:10.1186/s12894-022-01142-0

116. Dasgupta R, Cameron S, Aucott L, et al. Shockwave Lithotripsy Versus Ureteroscopic Treatment as Therapeutic Interventions for Stones of the Ureter (TISU): A Multicentre Randomised Controlled Non-inferiority Trial. *Eur Urol.* 2021;80(1):46-54. doi:10.1016/j.eururo.2021.02.044

117. Ishii H, Couzins M, Aboumarzouk O, Biyani CS, Somani BK. Outcomes of Systematic Review of Ureteroscopy for Stone Disease in the Obese and Morbidly Obese Population. *J Endourol.* 2016;30(2):135-145. doi:10.1089/end.2015.0547

118. Drake T, Grivas N, Dabestani S, et al. What are the Benefits and Harms of Ureteroscopy Compared with Shock-wave Lithotripsy in the Treatment of Upper Ureteral Stones? A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017;72(5):772-786. doi:10.1016/j.eururo.2017.04.016

119. Chew BH, Flannigan R, Kurtz M, et al. A Single Dose of Intraoperative Antibiotics Is Sufficient to Prevent Urinary Tract Infection During Ureteroscopy. *J Endourol.* 2016;30(1):63-68. doi:10.1089/end.2015.0511

120. Yu J, Guo B, Yu J, et al. Antibiotic prophylaxis in perioperative period of percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis of

comparative studies. *World J Urol.* 2020;38(7):1685-1700. doi:10.1007/s00345-019-02967-5

121. Jung HD, Cho KS, Moon YJ, Chung DY, Kang DH, Lee JY. Antibiotic prophylaxis for percutaneous nephrolithotomy: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(4):e0267233. doi:10.1371/journal.pone.0267233

122. Lovegrove CE, Geraghty RM, Yang B, et al. Natural history of small asymptomatic kidney and residual stones over a long-term follow-up: systematic review over 25 years. *BJU Int.* 2022;129(4):442-456. doi:10.1111/bju.15522

123. Keeley FX Jr, Tilling K, Elves A, et al. Preliminary results of a randomized controlled trial of prophylactic shock wave lithotripsy for small asymptomatic renal calyceal stones. *BJU Int.* 2001;87(1):1-8. doi:10.1046/j.1464-410x.2001.00781.x

124. Rebuck DA, Macejko A, Bhalani V, Ramos P, Nadler RB. The natural history of renal stone fragments following ureteroscopy. *Urology.* 2011;77(3):564-568. doi:10.1016/j.urology.2010.06.056

125. Bosio A, Alessandria E, Dalmaso E, et al. Flexible Ureterorenoscopy Versus Shockwave Lithotripsy for Kidney Stones ≤ 2 cm: A Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Focus.* 2022;8(6):1816-1822. doi:10.1016/j.euf.2022.04.004

126. Karakoyunlu N, Goktug G, Şener NC, et al. A comparison of standard PCNL and staged retrograde FURS in pelvis stones over 2 cm in diameter: a prospective randomized study. *Urolithiasis.* 2015;43(3):283-287. doi:10.1007/s00240-015-0768-2

127. Liu LR, Li QJ, Wei Q, Liu ZH, Xu Y. Percussion, diuresis, and inversion therapy for the passage of lower pole kidney stones following shock wave lithotripsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD008569. doi:10.1002/14651858.CD008569.pub2

128. Chan LH, Good DW, Laing K, et al. Primary SWL Is an Efficient and Cost-Effective Treatment for Lower Pole Renal Stones Between 10 and 20 mm in

Size: A Large Single Center Study. *J Endourol.* 2017;31(5):510-516. doi:10.1089/end.2016.0825

129. Kallidonis P, Adamou C, Ntasiotis P, et al. The best treatment approach for lower calyceal stones ≤ 20 mm in maximal diameter: mini percutaneous nephrolithotripsy, retrograde intrarenal surgery or shock wave lithotripsy. A systematic review and meta-analysis of the literature conducted by the European Section of Uro-Technology and Young Academic Urologists. *Minerva Urol Nephrol.* 2021;73(6):711-723. doi:10.23736/S2724-6051.21.04388-3

130. Basiri A, Tabibi A, Nouralizadeh A, et al. Comparison of safety and efficacy of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy in patients with renal pelvic stones: a randomized clinical trial. *Urol J.* 2014;11(6):1932-1937.

131. Soltani MH, Shemshaki H. Stented Versus Stentless Laparoscopic Ureterolithotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27(12):1269-1274. doi:10.1089/lap.2017.0183

132. Xiao Y, Li Q, Huang C, Wang P, Zhang J, Fu W. Perioperative and long-term results of retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: a single-center randomized controlled trial. *World J Urol.* 2019;37(7):1441-1447. doi:10.1007/s00345-018-2526-x

133. Müller PF, Schlager D, Hein S, Bach C, Miernik A, Schoeb DS. Robotic stone surgery - Current state and future prospects: A systematic review. *Arab J Urol.* 2017;16(3):357-364. doi:10.1016/j.aju.2017.09.004

134. Ferraro PM, Baccaro R, Baroni S, et al. Effect of water composition and timing of ingestion on urinary lithogenic profile in healthy volunteers: a randomized crossover trial. *J Nephrol.* 2021;34(3):875-881. doi:10.1007/s40620-020-00769-2

135. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline [published correction appears in *Ann Intern*

Med. 2013 Aug 6;159(3):230-2]. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):535-543. doi:10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00005

136. Barghouthy Y, Somani BK. Role of Citrus Fruit Juices in Prevention of Kidney Stone Disease (KSD): A Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(11):4117. Published 2021 Nov 17. doi:10.3390/nu13114117

137. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Soda and other beverages and the risk of kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(8):1389-1395. doi:10.2215/CJN.11661112

138. Barghouthy Y, Corrales M, Somani B. The Relationship between Modern Fad Diets and Kidney Stone Disease: A Systematic Review of Literature. *Nutrients.* 2021;13(12):4270. Published 2021 Nov 26. doi:10.3390/nu13124270

139. Turney BW, Appleby PN, Reynard JM, Noble JG, Key TJ, Allen NE. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol.* 2014;29(5):363-369. doi:10.1007/s10654-014-9904-5

140. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group [published correction appears in *Arch Ital Urol Androl.* 2016 Mar;88(1):76. Ferraro, Manuel [added]]. *Arch Ital Urol Androl.* 2015;87(2):105-120. doi:10.4081/aiua.2015.2.105

141. Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R, Hoppe B (Eds.). *Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. 3rd edition.* 2009, Basel.

142. Siener R, L?hr P, Hesse A. Urinary Risk Profile, Impact of Diet, and Risk of Calcium Oxalate Urolithiasis in Idiopathic Uric Acid Stone Disease. *Nutrients.* 2023;15(3):572. Published 2023 Jan 21. doi:10.3390/nu15030572

143. Marchini GS, Sarkissian C, Tian D, Gebreselassie S, Monga M. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study. *J Urol.* 2013;189(4):1334-1339. doi:10.1016/j.juro.2012.09.102

144. Iqbal MW, Shin RH, Youssef RF, et al. Should metabolic evaluation be performed in patients with struvite stones? *Urolithiasis*. 2017;45(2):185-192. doi:10.1007/s00240-016-0893-6
145. Prywer J, Torzewska A, Cichomski M, Michałowski PP. Insights into the physical and chemical properties of struvite crystal surfaces in terms of the effectiveness of bacterial adhesion. *Sci Rep*. 2023;13(1):5557. doi:10.1038/s41598-023-32758-3
146. Ng DM, Haleem M, Mamuchashvili A, et al. Medical evaluation and pharmacotherapeutical strategies in management of urolithiasis. *Ther Adv Urol*. 2021;13:1756287221993300. doi:10.1177/1756287221993300
147. Sorokin I, Pearle MS. Medical therapy for nephrolithiasis: State of the art. *Asian J Urol*. 2018;5(4):243-255. doi:10.1016/j.ajur.2018.08.005
148. Liu Y, Chen Y, Liao B, Luo D, Wang K, Li H, et al.. Epidemiology of urolithiasis in Asia. *Asian J Urol*. (2018) 5:205–14. 10.1016/j.ajur.2018.08.007
149. Noori N, Honarkar E, Goldfarb DS, et al. Urinary lithogenic risk profile in recurrent stone formers with hyperoxaluria: a randomized controlled trial comparing DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-style and low-oxalate diets. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(3):456-463. doi:10.1053/j.ajkd.2013.11.022
150. Trinchieri A. Calcolosi urinaria e infezione [Urinary calculi and infection]. *Urologia*. 2014;81(2):93-98. doi:10.5301/uro.5000073
151. Tavichakorntrakool R, et al. Extensive characterizations of bacteria isolated from catheterized urine and stone matrices in patients with nephrolithiasis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012;27:4125–4130.
152. Kakinoki H, Tobu S, Kakinoki Y, Udo K, Uozumi J, Noguchi M. Risk Factors for Uroseptic Shock in Patients with Urolithiasis-Related Acute Pyelonephritis. *Urol Int*. 2018;100(1):37-42. doi:10.1159/000481801
153. Pertel PE, Haverstock D. Risk factors for a poor outcome after therapy for acute pyelonephritis. *BJU Int*. 2006;98:141–147.

154. Vahlensieck W, Friess D, Fabry W, Waidelich R, Bschiepfer T. Long-term results after acute therapy of obstructive pyelonephritis. *Urol. Int.* 2015;94:436–441.
155. Cox CE, Hinman F Jr. Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection. *J Urol.* 1961;86:739-748. doi:10.1016/S0022-5347(17)65257-1
156. Yongzhi L, Shi Y, Jia L, Yili L, Xingwang Z, Xue G. Risk factors for urinary tract infection in patients with urolithiasis-primary report of a single center cohort. *BMC Urol.* 2018;18(1):45. doi:10.1186/s12894-018-0359-y
157. Wagenlehner FME, Pilatz A, Weidner W, Naber KG. Urosepsis: Overview of the diagnostic and treatment challenges. *Microbiol. Spectr.* 2015;3:0003.
158. Tambo M, Okegawa T, Shishido T, Higashihara E, Nutahara K. Predictors of septic shock in obstructive acute pyelonephritis. *World J. Urol.* 2014;32:803–811.
159. Yamamichi F, Shigemura K, Kitagawa K, Fujisawa M. Comparison between non-septic and septic cases in stone-related obstructive acute pyelonephritis and risk factors for septic shock: A multi-center retrospective study. *J. Infect. Chemother.* 2018;24:902–906.
160. Miano R, Germani S, Vespasiani G. Stones and urinary tract infections. *Urol. Int.* 2007;79:32
161. Hsiao CY, Chen TH, Lee YC, Wang MC. Ureteral stone with hydronephrosis and urolithiasis alone are risk factors for acute kidney injury in patients with urinary tract infection. *Sci Rep.* 2021;11(1):23333. doi:10.1038/s41598-021-02647-8
162. Tang X, Lieske JC. Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2014;23:385–390.
163. Badia M, Iglesias S, Servi? L, et al. Factores predictores de mortalidad en la sepsis urinaria con obstrucci?n ureteral [Mortality predictive factors in

patients with urinary sepsis associated to upper urinary tract calculi]. *Med Intensiva*. 2015;39(5):290-297. doi:10.1016/j.medin.2014.07.003

164. Mori T, Shimizu T, Tani T. Septic acute renal failure. *Contrib. Nephrol*. 2010;166:40–46.

165. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*. 2004;240:205–13.

166. Tzelves L, Geraghty R, Mourmouris P, et al. Shockwave Lithotripsy Complications According to Modified Clavien-Dindo Grading System. A Systematic Review and Meta-regression Analysis in a Sample of 115 Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus*. 2022;8(5):1452-1460. doi:10.1016/j.euf.2021.11.002

167. Lucio J 2nd, Korkes F, Lopes-Neto AC, Silva EG, Mattos MH, Pompeo AC. Steinstrasse predictive factors and outcomes after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Int Braz J Urol*. 2011;37(4):477-482. doi:10.1590/s1677-55382011000400006

168. Shen P, Jiang M, Yang J, et al. Use of ureteral stent in extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary calculi: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2011;186(4):1328-1335. doi:10.1016/j.juro.2011.05.073

169. Wang CJ, Hsu CS, Chen HW, Chang CH, Tsai PC. Percutaneous nephrostomy versus ureteroscopic management of sepsis associated with ureteral stone impaction: a randomized controlled trial. *Urolithiasis*. 2016;44(5):415-419. doi:10.1007/s00240-015-0852-7

170. De Coninck, V., Keller, E.X., Somani, B. et al. Complications of ureteroscopy: a complete overview. *World J Urol*. 2020;38:2147–2166. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-03012-1>

171. Chugh S, Pietropaolo A, Montanari E, Sarica K, Somani BK. Predictors of Urinary Infections and Urosepsis After Ureteroscopy for Stone Disease: a Systematic Review from EAU Section of Urolithiasis (EULIS). *Curr Urol Rep*. 2020;21(4):16. doi:10.1007/s11934-020-0969-2

172. Seitz C, Desai M, H?cker A, et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. *Eur Urol.* 2012;61(1):146-158. doi:10.1016/j.eururo.2011.09.016

173. Liu M, Chen J, Gao M, et al. Preoperative Midstream Urine Cultures vs Renal Pelvic Urine Culture or Stone Culture in Predicting Systemic Inflammatory Response Syndrome and Urosepsis After Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol.* 2021;35(10):1467-1478. doi:10.1089/end.2020.1140

174. Wu C, Hua LX, Zhang JZ, Zhou XR, Zhong W, Ni HD. Comparison of renal pelvic pressure and postoperative fever incidence between standard- and mini-tract percutaneous nephrolithotomy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017;33(1):36-43. doi:10.1016/j.kjms.2016.10.012

175. Lee MJ, Kim JK, Tang J, Ming JM, Chua ME. The Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in the Management of Perioperative Bleeding After Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *J Endourol.* 2022;36(3):303-312. doi:10.1089/end.2021.0498

176. Winoker JS, Koo K, Alam R, Matlaga BR. Opioid-Sparing Analgesic Effects of Peripheral Nerve Blocks in Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review. *J Endourol.* 2022;36(1):38-46. doi:10.1089/end.2021.0402

177. Tokas T, Tzanaki E, Nagele U, Somani BK. Role of Intrarenal Pressure in Modern Day Endourology (Mini-PCNL and Flexible URS): a Systematic Review of Literature. *Curr Urol Rep.* 2021;22(10):52. doi:10.1007/s11934-021-01067-5

178. Tokas T, Habicher M, Junker D, et al. Uncovering the real outcomes of active renal stone treatment by utilizing non-contrast computer tomography: a systematic review of the current literature. *World J Urol.* 2017;35(6):897-905. doi:10.1007/s00345-016-1943-y

179. Gokce MI, Ozden E, Suer E, Gulpinar B, Gulpinar O, Tangal S. Comparison of imaging modalities for detection of residual fragments and

prediction of stone related events following percutaneous nephrolithotomy. *Int Braz J Urol.* 2015;41(1):86-90. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.01.12

180. Brain E, Geraghty RM, Lovegrove CE, Yang B, Somani BK. Natural History of Post-Treatment Kidney Stone Fragments: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2021;206(3):526-538. doi:10.1097/JU.0000000000001836

181. Dikiy NP, Dovbnya AN, Lyashko YuV, Medvedev DV, Medvedeva EP, Botova ID, et al. Radionuclide accumulation by objects of ecosystem. Problems of atomic science and technology (PAST). 2014;5:45-9. DOI: https://vant.kipt.kharkov.ua/ARTICLE/VANT_2014_5/article_2014_5_45.pdf

182. Reynard B, Balter V. Trace elements and their isotopes in bones and teeth. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology.* 2014;416:4-16. DOI: 10.1016/j.palaeo.2014.07.038. PMID:

183. National Institutes of Health Image [Internet]. Available at: <https://imagej.nih.gov/nih-image> [Accessed 18 Jul 2023].

184. Curvo LRV, Ferreira MW, Costa CS, Barbosa GRC, Uhry SA, Silveira US da, et al. Techniques using ImageJ for histomorphometric studies. *RSD* [Internet]. 2020;9(11):e1459119586. DOI:10.33448/rsd-v9i11.9586. Available at: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9586>

185 Carbone A, Al Salhi Y, Tasca A, et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol.* 2018;70(4):393-400. doi:10.23736/S0393-2249.18.03113-2

186. Aliev MG, Museibov EA. The structure of infectious and inflammatory complications of urolithiasis treatment. *Azerbaijan Med J* 2020;2020(1):139-145.

187. Bauza JL, Pieras EC, Grases F, et al. Urinary tract infection's etiopathogenic role in nephrolithiasis formation. *Med Hypotheses.* 2018;118:34-35. doi:10.1016/j.mehy.2018.06.002

188. Wu CC, Hung SH, Lin HC, Lee CZ, Lee HC, Chung SD. Sialolithiasis is associated with nephrolithiasis: a case-control study. *Acta Otolaryngol.* 2016;136(5):497-500. doi:10.3109/00016489.2015.1129068
189. Prywer J, Mielniczek-Brz?ska E. Formation of Poorly Crystalline and Amorphous Precipitate, a Component of Infectious Urinary Stones: Role of Tetrasodium Pyrophosphate. *Crystal Growth & Design.* 2019;19(2):1048-1056. DOI: 10.1021/acs.cgd.8b01581
190. Gower LB. Biomimetic model systems for investigating the amorphous precursor pathway and its role in biomineralization. *Chem Rev.* 2008;108(11):4551-4627. doi:10.1021/cr800443h
191. Ihli J, Wang YW, Cantaert B, Kim YY, Green DC, Bomans PHH, Sommerdijk NAJM, Meldrum FC. Precipitation of Amorphous Calcium Oxalate in Aqueous Solution. *Chemistry of Materials.* 2015;27(11):3999-4007. DOI: 10.1021/acs.chemmater.5b01642
192. Stamatelou K, Goldfarb DS. Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare (Basel).* 2023 Feb 2;11(3):424. doi: 10.3390/healthcare11030424. PMID: 36766999; PMCID: PMC9914194.
193. Jacob Lang, Aparna Narendrula, Ahmed El-Zawahry, Puneet Sindhwani, Obi Ekwenna, Global Trends in Incidence and Burden of Urolithiasis from 1990 to 2019: An Analysis of Global Burden of Disease Study Data, *European Urology Open Science*, Volume 35, 2022, Pages 37-46, ISSN 2666-1683, <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.10.008>.
194. Zhang L, Zhang X, Pu Y, Zhang Y, Fan J. Global, Regional, and National Burden of Urolithiasis from 1990 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Clin Epidemiol.* 2022;14:971-983
<https://doi.org/10.2147/CLEP.S370591>

- 195 Zisman, A.L. (2017) Effectiveness of Treatment Modalities on Kidney Stone Recurrence. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 1699-1708. <https://doi.org/10.2215/CJN.11201016>
196. Baowaidan F, Zugail AS, Lyoubi Y, Culty T, Lebdaï S, Brassart E, Bigot P. Incidence and risk factors for urolithiasis recurrence after endourological management of kidney stones: A retrospective single-centre study. *Prog Urol*. 2022 Jul;32(8-9):601-607. doi: 10.1016/j.purol.2022.02.010. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35314101.
197. Lawler AC, Ghiraldi EM, Tong C, Friedlander JI. Extracorporeal Shock Wave Therapy: Current Perspectives and Future Directions. *Curr Urol Rep*. 2017 Apr;18(4):25. doi: 10.1007/s11934-017-0672-0. PMID: 28247327.
198. Sabnis RB, Chhabra JS, Ganpule AP, Abrol S, Desai MR. Current role of PCNL in pediatric urolithiasis. *Curr Urol Rep*. 2014 Jul;15(7):423. doi: 10.1007/s11934-014-0423-4. PMID: 24898187.
199. Zheng J, Wang Y, Chen B, Wang H, Liu R, Duan B, Xing J. Risk factors for ureteroscopic lithotripsy: a case-control study and analysis of 385 cases of holmium laser ureterolithotripsy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2020 Mar;15(1):185-191. doi: 10.5114/wiitm.2019.85360. Epub 2019 May 23. PMID: 32117503; PMCID: PMC7020703.
200. Masieri, L., Crisci, A., Mantovani, A., Cini, C., Sforza, S. (2022). Management of Kidney Stones Using RIRS. In: Esposito, C., Subramaniam, R., Varlet, F., Masieri, L. (eds) *Minimally Invasive Techniques in Pediatric Urology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-99280-4_26
201. Jiang P, Xie L, Arada R, Patel RM, Landman J, Clayman RV. Qualitative Review of Clinical Guidelines for Medical and Surgical Management of Urolithiasis: Consensus and Controversy 2020. *J Urol*. 2021 Apr;205(4):999-1008. doi: 10.1097/JU.0000000000001478. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33284671.

202. Tzelves L, Türk C, Skolarikos A. European Association of Urology Urolithiasis Guidelines: Where Are We Going? *Eur Urol Focus*. 2021 Jan;7(1):34-38. doi: 10.1016/j.euf.2020.09.011. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33011151.
203. Bin Ling, Jinghe Lang, Humane accomplishment of physicians and the philosophy of minimally-invasive and noninvasive medicine: A perspective, *Ultrasonics Sonochemistry*, Volume 27, 2015, Pages 668-670, ISSN 1350-4177, <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.05.028>.
204. Yang TX, Liao BH, Chen YT, Li H, He Q, Liu QY, Wang KJ. A network meta-analysis on the beneficial effect of medical expulsive therapy after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Sci Rep*. 2017 Oct 31;7(1):14429. doi: 10.1038/s41598-017-14862-3. PMID: 29089544; PMCID: PMC5663967.
205. Manzoor H, Saikali SW. Extracorporeal Shockwave Lithotripsy. 2023 Jul 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32809722.
206. Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Deng Q, Liang H. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review). *Int J Mol Med*. 2021 Aug;48(2):149. doi: 10.3892/ijmm.2021.4982. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34132361; PMCID: PMC8208620.
207. Lamacchia GB, Korkeas F, Baccaglini W, de Mello LGM, Szwarc M, Tobias-Machado M. A large series of extracorporeal shockwave lithotripsy in the very elderly. *Ther Adv Urol*. 2019 Aug 20;11:1756287219870412. doi: 10.1177/1756287219870412. Erratum in: *Ther Adv Urol*. 2020 Feb 6;12:1756287220906729. PMID: 31467593; PMCID: PMC6704411.
208. Douglas DE, Tonks DB. The qualitative analysis of renal calculi with the polarising microscope. *Clin Biochem*. 1979;12:182-3.

209. Basiri A, Taheri M, Taheri F. What is the State of the Stone Analysis Techniques in Urolithiasis? *Urology journal*. 2012;9:445-54.
210. Singh VK, Rai PK. Kidney stone analysis techniques and the role of major and trace elements on their pathogenesis: a review. *Biophys Rev*. 2014;6(3-4):291-310. doi:10.1007/s12551-014-0144-4
211. Prywer J, Mielniczek-Brz?ska E. Formation of Poorly Crystalline and Amorphous Precipitate, a Component of Infectious Urinary Stones: Role of Tetrasodium Pyrophosphate. *Crystal Growth & Design*. 2019;19(2):1048-1056. DOI: 10.1021/acs.cgd.8b01581
212. Gower LB. Biomimetic model systems for investigating the amorphous precursor pathway and its role in biomineralization. *Chem Rev*. 2008;108(11):4551-4627. doi:10.1021/cr800443h
213. Ihli J, Wang YW, Cantaert B, Kim YY, Green DC, Bomans PHH, Sommerdijk NAJM, Meldrum FC. Precipitation of Amorphous Calcium Oxalate in Aqueous Solution. *Chemistry of Materials*. 2015;27(11):3999-4007. DOI: 10.1021/acs.chemmater.5b01642
214. Wu W, Yang B, Ou L, Liang Y, Wan S, Li S, et al. Urinary stone analysis on 12,846 patients: a report from a single center in China. *Urolithiasis*. 2014; 42(1): 39-43. doi: 10.1007/s00240-013-0633-0
215. Muoz-Velez D, Garcia-Montes F, Costa-Bauza A, Grases F. Analysis of spontaneously passed urinary tract stones. *Urol Res*. 2010; 38(1): 35-9. doi: 10.1007/s00240-009-0230-4
216. Daudon M, Letavernier E, Frochot V, Haymann J-P, Bazin D, Jungers P. Respective influence of calcium and oxalate urine concentration on the formation of calcium oxalate monohydrate or dihydrate crystals. *Comptes Rendus Chimie*. 2016; 19(11-12): 1504-13. doi: 10.1016/j.crci.2016.08.009

- 217 . Pak CY1, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med.* 2003 Jul;115(1):26-32.
218. Wu W, Yang B, Ou L, Liang Y, Wan S, Li S, et al. Urinary stone analysis on 12,846 patients: a report from a single center in China. *Urolithiasis.* 2014; 42(1): 39-43. doi: 10.1007/s00240-013-0633-0
219. Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(12): 2141-2146. doi: 10.2215/CJN.05660614
220. Wang S, Zhang Y, Zhang X, Tang Y, Li J. Upper urinary tract stone compositions: the role of age and gender. *Int Braz J Urol.* 2020 Jan-Feb; 46(1): 70-80. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0278
221. Suhard D, Tessier C, Manens L, Rebiere F, Tack K, Agarande M, Guéguen Y. Intracellular uranium distribution: Comparison of cryogenic fixation versus chemical fixation methods for SIMS analysis. *Microsc Res Tech.* 2018;81(8):855-64. DOI: 10.1002/jemt.23047. PMID: 29737608;
222. Sridhara GR, Sridhar KN, Manjunatha HC, Ramalingam HB. Systematic study of the α decay properties of actinides. *Pramana.* 2019;93(5):14. DOI: 10.1007/s12043-019-1845-9
223. Durakovic A. Medical effects of internal contamination with actinides: further controversy on depleted uranium and radioactive warfare. *Environ Health Prev Med.* 2016;21(3):111-7. DOI: 10.1007/s12199-016-0524-4
224. Gao N, Huang Z, Liu H, Hou J, Liu X. Advances on the toxicity of uranium to different organisms. *Chemosphere.* 2019;237:124548. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.124548. PMID: 31549660.

225. Reynard B, Balter V. Trace elements and their isotopes in bones and teeth. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*. 2014;416:4-16. DOI: 10.1016/j.palaeo.2014.07.038. PMID: ...
226. S.S. Hummadi. Determination of uranium concentration in teeth female samples using fission tracks in CR-39 from different countries // *J. In Nahrain Univer*. 2010, v.13(4), p.127-131.
227. Singh P, Enders FT, Vaughan LE, et al. Stone Composition Among First-Time Symptomatic Kidney Stone Formers in the Community. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(10):1356-65. DOI:10.1016/j.mayocp.2015.07.016. PMID: 26349951.
228. Nasef AS, El-Feky MM, El-Shorbagy MS, ELZayat TM, Elguoshy FI. The relationship between renal stone radio-density, chemical composition, and fragmentation by extracorporeal shockwave lithotripsy. *Al-Azhar Assiut Medical Journal*. 2015;13(2):63-68.229. Taylor DM, Taylor SK. Environmental uranium and human health. *Rev Environ Health*. 1997 Jul-Sep;12(3):147-57. doi: 10.1515/reveh.1997.12.3.147. PMID: 9406286.
230. Gueguen Y, Rouas C. New data on uranium nephrotoxicity. *Radioprotection*. 2012;47:345-59. DOI: 10.1051/radiopro/2012015. PMID: 35457214
231. Vicente-Vicente L, Quiros Y, Pérez-Barriocanal F, López-Novoa JM, López-Hernández FJ, Morales AI. Nephrotoxicity of uranium: pathophysiological, diagnostic and therapeutic perspectives. *Toxicol Sci*. 2010;118(2):324-47. DOI: 10.1093/toxsci/kfq178. PMID: 20554698
232. Patel SR, Haleblan G, Zabbo A, Pareek G. Hounsfield units on computed tomography predict calcium stone subtype composition. *Urol Int*. 2009;83(2):175–180.
233. Kawahara T, Miyamoto H, Ito H, Terao H, Kakizoe M, Kato Y, et al. Predicting the mineral composition of ureteral stone using non-contrast computed

tomography. *Urolithiasis*. 2016 Jun;44(3):231-9. doi: 10.1007/s00240-015-0823-z. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26427864

234. Endeberg J, Thunberg P, Popiolek M, et al. Single-energy CT predicts uric acid stones with accuracy comparable to dual-energy CT-prospective validation of a quantitative method. *EurRadiol*. 2021;31:5980–5989. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07713-3>

235. Stewart G, Johnson L, Ganesh H, et al. Stone size limits the use of Hounsfield units for prediction of calcium oxalate stone composition. *Urology*. 2015;85(2):292-295. doi:10.1016/j.urology.2014.10.006.

236. Abedi AR, Razzaghi M, Montazeri S, Allameh F. The Trends of Urolithiasis Therapeutic Interventions over the Last 20 Years: A Bibliographic Study. *J Lasers Med Sci*. 2021;12:e14. DOI: 10.34172/jlms.2021.14. PMID: 34733737.

237. Lawler AC, Ghiraldi EM, Tong C, Friedlander JJ. Extracorporeal Shock Wave Therapy: Current Perspectives and Future Directions. *Curr Urol Rep*. 2017;18(4):25. DOI:10.1007/s11934-017-0672-0. PMID: 28247327.

238. Kijvikai K, de la Rosette JJ. Assessment of stone composition in the management of urinary stones. *Nat Rev Urol*. 2011;8(2):81-5. DOI: 10.1038/nrurol.2010.209. PMID: 21135879.

239. Sherer BA, Chen L, Yang F, Ramaswamy K, Killilea DW, Hsi RS, et al. Heterogeneity in calcium nephrolithiasis: A materials perspective. *Journal of Materials Research*. 2017;32:2497-2509. DOI: 10.1557/jmr.2017.153

240. National Institutes of Health Image [Internet]. Available at: <https://imagej.nih.gov/nih-image> [Accessed 18 Jul 2023].

241. Curvo LRV, Ferreira MW, Costa CS, Barbosa GRC, Uhry SA, Silveira US da, et al. Techniques using ImageJ for histomorphometric studies. *RSD [Internet]*. 2020;9(11):e1459119586. DOI:10.33448/rsd-v9i11.9586. Available

242. Golan R, Cooper KL, Shah O. Management of Small, Non-obstructing Renal Stones in Adults With Recurrent Urinary Tract Infections. *Rev Urol.* 2020;22(2):52-6. PMID: 32760228.
243. Yang TX, Liao BH, Chen YT, Li H, He Q, Liu QY, Wang KJ. A network meta-analysis on the beneficial effect of medical expulsive therapy after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Sci Rep.* 2017 Oct 31;7(1):14429. doi: 10.1038/s41598-017-14862-3. PMID: 29089544; PMCID: PMC5663967.
244. Doherty R, Manley K, Gordon S, Irving S, Kumar S, Masood J, et al. Current ESWL practice and outcomes in the UK: A multicentre snapshot. *Journal of Clinical Urology.* 2017;10(4):340-346. DOI:10.1177/2051415817696438
245. Kim JC, Cho KS, Kim DK, Chung DY, Jung HD, Lee JY. Predictors of Uric Acid Stones: Mean Stone Density, Stone Heterogeneity Index, and Variation Coefficient of Stone Density by Single-Energy Non-Contrast Computed Tomography and Urinary pH. *J Clin Med.* 2019;8(2):243. Published 2019 Feb 13. doi:10.3390/jcm8020243
246. Sorensen MD,. Stoller ML. *Nephrology Secrets.* 3rd ed. Mosby, 2012. Chapter 17, Obstructive uropathy; p. 119-22.
247. Page JB, Humphreys S, Davenport D, Crispen P, Venkatesh R. Second prize: In-vivo physiological impact of alpha blockade on the porcine ureter with distal ureteral obstruction. *Journal of Endourology.* 2011; 25(3):391-6. DOI: 10.1089/end.2010.0252. PMID: 21401393.
248. Roshani H, Dabhoiwala NF, Dijkhuis T, Lamers WH. Intraluminal pressure changes in vivo in the middle and distal pig ureter during propagation of a peristaltic wave. *Urology.* 2002;59(2):298-302. DOI:10.1016/s0090-4295(01)01550-3. PMID: 11834415.
249. Roshani H, Dabhoiwala NF, Tee S, Dijkhuis T, Kurth KH, Ongerboer de Visser BW, et al. A study of ureteric peristalsis using a single catheter to record

EMG, impedance, and pressure changes. *Tech Urol.* 1999;5(1):61-66. PMID: 10374803

250. Dubbins PA, Kurtz AB, Darby J, Goldberg BB. Ureteric jet effect: the echographic appearance of urine entering the bladder. A means of identifying the bladder trigone and assessing ureteral function. *Radiology.* 1981;140(2):513-515. DOI:10.1148/radiology.140.2.7255730. PMID: 7255730.

251. Hayan F, Bacha R, Farooq SMY, Hassan Z, Yousaf M, Gilani SA, et al. Doppler Comparison between Ureteric Obstruction and Ureteric Jet Velocity. *EAS J Radiol Imaging Technol.* 2019; 1(6):106-12. DOI: 10.36349/EASJRIT.2019.v01i06.004.

252. Canda AE, Turna B, Cinar GM, Nazli O. Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments. *Urol Int.* 2007;78(4):289-98. doi: 10.1159/000100830. PMID: 17495484.

253. Lang RJ, Hashitani H. Pacemaker Mechanisms Driving Pyeloureteric Peristalsis: Modulatory Role of Interstitial Cells. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1124:77-101. doi: 10.1007/978-981-13-5895-1_3. PMID: 31183823.

254. Grainger N, Freeman RS, Shonnard CC, Drumm BT, Koh SD, Ward SM, Sanders KM. Identification and classification of interstitial cells in the mouse renal pelvis. *J Physiol.* 2020 Aug;598(15):3283-3307. doi: 10.1113/JP278888. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32415739; PMCID: PMC7771379.

255. Lang RJ, Tonta MA, Zoltkowski BZ, Meeker WF, Wendt I, Parkington HC. Pyeloureteric peristalsis: role of atypical smooth muscle cells and interstitial cells of Cajal-like cells as pacemakers. *J Physiol.* 2006 Nov 1;576(Pt 3):695-705. doi: 10.1113/jphysiol.2006.116855. Epub 2006 Aug 31. PMID: 16945969; PMCID: PMC1890417.

256. Lang RJ, Klemm MF. Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract. *J Cell Mol Med*. 2005 Jul-Sep;9(3):543-56. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00487.x. PMID: 16202204; PMCID: PMC6741340.
257. Hassan W, Sharif I, El Khalid S, Ellahibux K, Sultan S, Waqar A, Zohaib A, Yousuf F. Doppler-Assessed Ureteric Jet Frequency: A Valuable Predictor of Ureteric Obstruction. *Cureus*. 2021 Sep 26;13(9):e18290. doi: 10.7759/cureus.18290. PMID: 34722066; PMCID: PMC8546741.
258. Jandaghi AB, Falahatkar S, Alizadeh A, Kanafi AR, Pourghorban R, Shekarchi B, Zirak AK, Esmaeili S. Assessment of ureterovesical jet dynamics in obstructed ureter by urinary stone with color Doppler and duplex Doppler examinations. *Urolithiasis*. 2013 Apr;41(2):159-63. doi: 10.1007/s00240-012-0542-7. Epub 2013 Jan 5. PMID: 23503878.
259. Campschroer T, Zhu X, Vernooij RWM, Lock M. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD008509. DOI: 10.1002/14651858.CD008509.pub3
260. Lipkin M, Shah O. The use of alpha-blockers for the treatment of nephrolithiasis. *Rev Urol*. 2006;8 Suppl 4(Suppl 4):S35-42. PMID: 17216000; PMCID: PMC1765041.
261. Chen C, Bai X, Ding Y, Lee IS. Electrical stimulation as a novel tool for regulating cell behavior in tissue engineering. *Biomater Res*. 2019 Dec 5;23:25. doi: 10.1186/s40824-019-0176-8. PMID: 31844552; PMCID: PMC6896676.
262. Cho S-H. Frequency and Intensity of Electrical Stimulation of Human Sympathetic Ganglia Affect Heart Rate Variability and Pain Threshold. *Applied Sciences*. 2019; 9(21):4490. <https://doi.org/10.3390/app9214490>
263. Drouin JS, Pfalzer L, Shim JM, Kim SJ. Comparisons between Manual Lymph Drainage, Abdominal Massage, and Electrical Stimulation on Functional Constipation Outcomes: A Randomized, Controlled Trial. *Int J Environ Res*

Public Health. 2020 Jun 1;17(11):3924. doi: 10.3390/ijerph17113924. PMID: 32492920; PMCID: PMC7313091.

264. Clarke MC, Catto-Smith AG, King SK, Dinning PG, Cook IJ, Chase JW, Gibb SM, Robertson VJ, Di Simpson, Hutson JM, Southwell BR. Transabdominal electrical stimulation increases colonic propagating pressure waves in paediatric slow transit constipation. *J Pediatr Surg.* 2012 Dec;47(12):2279-84. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.09.021. PMID: 23217889.

265. Ismail KA, Chase J, Gibb S, Clarke M, Catto-Smith AG, Robertson VJ, Hutson JM, Southwell BR. Daily transabdominal electrical stimulation at home increased defecation in children with slow-transit constipation: a pilot study. *J Pediatr Surg.* 2009 Dec;44(12):2388-92. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.07.063. PMID: 20006033.

266. Reed T, Cohen Kadosh R. Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. *J Inherit Metab Dis.* 2018 Jul 13;41(6):1123–30. doi: 10.1007/s10545-018-0181-4. Epub ahead of print. PMID: 30006770; PMCID: PMC6326965.

267. Edwards, D., Cortes, M., Datta, A., Minhas, P., Wassermann, E. and Bikson, M., 2013. "Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: A basis for high-definition tDCS". *NeuroImage*, 74, pp. 266–275.

268. Awan MW, Yaqub W, Ather S, Abid A. Evaluation of Ureteral Jets in Pregnancy by Colour Doppler: Effect of Patients' Position. *Journal of Rawalpindi Medical College.* 2015;19(2). Available at: <https://www.journalrmc.com/index.php/JRMC/article/view/276>

269. Marquez-Chin C, Popovic MR. Functional electrical stimulation therapy for restoration of motor function after spinal cord injury and stroke: a review. *Biomed*

Eng Online. 2020 May 24;19(1):34. doi: 10.1186/s12938-020-00773-4. PMID: 32448143; PMCID: PMC7245767.

270. Peter J. Basser Bradley J. Roth New Currents in Electrical Stimulation of Excitable Tissues Annual Review of Biomedical Engineering 2000 2:1, 377-397

271. Mathew D. Sorensen, Marshall L. Stoller, CHAPTER 17 - Obstructive uropathy, Editor(s): Edgar V. Lerma, Allen R. Nissenson, Nephrology Secrets (Third Edition), Mosby, 2012, Pages 119-122, ISBN 9781416033622, <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3362-2.00026->

272. Byrom B, Elash CA, Eremenco S, Bodart S, Muehlhausen W, Platko JV, Watson C, Howry C. Measurement Comparability of Electronic and Paper Administration of Visual Analogue Scales: A Review of Published Studies. Ther Innov Regul Sci. 2022 May;56(3):394-404. doi: 10.1007/s43441-022-00376-2. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35142989; PMCID: PMC8964617.

273. Atar AI, Yılmaz OC, Akin K, Selçoki Y, Er O, Eryonucu B. Serum uric acid level is an independent risk factor for presence of calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study. Anadolu Kardiyol Derg. 2013; 13(2): 139-45. doi: 10.5152/akd.2013.039

274. Mehta T, Nuccio E, McFann K, Madero M, Sarnak MJ, Jalal D. Association of Uric Acid With Vascular Stiffness in the Framingham Heart Study. Am J Hypertens. 2015; 28(7): 877-83. doi: 10.1093/ajh/hpu253

275. Nerli R, Jali M, Guntaka AK, Patne P, Patil S, Hiremath MB. Type 2 diabetes mellitus and renal stones. Adv Biomed Res. 2015;4:180. Published 2015 Aug 31. doi:10.4103/2277-9175.164012

276. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney Int. 2004; 65: 386-392. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00386.x

277. Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol.* 2005; 25(1): 43-9. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.10.001
278. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspá MA, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71(6): 851-65. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009
279. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, et al. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 9: 883-8
280. Kolesnyk MO, Kozliuk NI, Razvazhaieva OO. Analiz medychnoi dopomohy v Ukraini dlya nefrolohichnykh khvorykh u 2019 rotsi [Analysis of medical care in Ukraine for nephrological patients in 2019]. *Ukr J Nephrol Dial.* 2020; 4(68): 11-7. [Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.02
281. Zens TJ, Danobeitia JS, Levenson G, Chlebeck PJ, Zitur LJ, Redfield RR, et al. The impact of kidney donor profile index on delayed graft function and transplant outcomes: A single-center analysis. *Clin Transplant.* 2018; 32(3): e13190. doi: 10.1111/ctr.13190
282. Krajewski W, Dembowski J, Kołodziej A, Małkiewicz B, Tupikowski K, Matuszewski M, et al. Urological complications after renal transplantation - a single centre experience. *Cent European J Urol.* 2016; 69(3): 306-311. doi: 10.5173/cej.2016.833
283. Bollée G, Cochat P, Daudon M. Recurrence of crystalline nephropathy after kidney transplantation in APRT deficiency and primary hyperoxaluria. *Can J Kidney Health Dis.* 2015; 2: 31. doi: 10.1186/s40697-015-0069-2

284. Cohen-Bucay A, Gordon CE, Francis JM. Non-immunological complications following kidney transplantation. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-194. doi: 10.12688/f1000research.16627.1
285. Roodnat JJ, de Mik-van Egmond AME, Visser WJ. A Successful Approach to Kidney Transplantation in Patients With Enteric (Secondary) Hyperoxaluria. *Transplant Direct.* 2017; 3(12): e331. doi: 10.1097/TXD.0000000000000748
286. Hemminki K, Hemminki O, Koskinen AIM, et al. Familial risks in and between stone diseases: sialolithiasis, urolithiasis and cholelithiasis in the population of Sweden. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):158. Published 2018 Jul 3. doi:10.1186/s12882-018-0945-y
287. Wu CC, Hung SH, Lin HC, Lee CZ, Lee HC, Chung SD. Sialolithiasis is associated with nephrolithiasis: a case-control study. *Acta Otolaryngol.* 2016;136(5):497-500. doi:10.3109/00016489.2015.1129068
288. Knoll M. Viruses disregulate cell membrane receptors to become immune fugitives. *Commun Biol.* 2021;4(1):1086. doi:10.1038/s42003-021-02618-9
289. Pelchen-Matthews A., Ryom L., Borges Á.H., et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort. *AIDS.* 2018;32(16):2405-2416. doi:10.1097/QAD.0000000000001967
290. Shepherd L, Borges Á, Ledergerber B, et al. Infection-related and -unrelated malignancies, HIV and the aging population. *HIV Med.* 2016;17(8):590-600. doi:10.1111/hiv.12359
291. Clarkson E, Mashkoo F, Abdulateef S. Oral Viral Infections: Diagnosis and Management. *Dent Clin North Am.* 2017;61(2):351-363. doi:10.1016/j.cden.2016.12.005

292. Redman JF, Parham DM. Calculus-producing and cytomegalovirus-infected nephrogenic adenoma of the bladder in a prepubertal renal transplant recipient. *Urology*. 2000;56(3):508. doi:10.1016/s0090-4295(00)00661-0
293. Aliyev MM, Quliyeva LK, Shiraliyev AV, Aleskerova FA, Kasimova AR. Modern pathogenetic aspects of diseases of the mucous membrane of the oral cavity. *Azerbaijan Med J* 2020(5):116-120.
294. Turk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Thomas K, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. Edn presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam 2020. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis>
295. Joshi HN , Shrestha B , Karmacharya RM , Makaju S , Koju R , Gyawali D. Management of Proximal Ureteric Stones: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) Versus Ureterorenoscopic Lithotripsy (URSL). *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2017 Oct-Dec;15(60):343-346. PMID: 30580354
296. Cui X, Ji F, Yan H, Ou TW, Jia CS, He XZ, et al. Comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopic lithotripsy for treating large proximal ureteral stones: a meta-analysis. *Urology*. 2015 Apr;85(4):748-56. PMID: 25681251. doi: 10.1016/j.urology.2014.11.041
297. Al-Marhoon MS, Shareef O, Al-Habsi IS, Al Balushi AS, Mathew J, Venkiteswaran KP. Extracorporeal Shock-wave Lithotripsy Success Rate and Complications: Initial Experience at Sultan Qaboos University Hospital. *Oman Med J*. 2013;28(4):255-259. PMID: 23904918. PMCID: PMC3725239. doi: 10.5001/omj.2013.72
298. Hassouna ME, Oraby S, Sameh W, El-Abbady A. Clinical experience with shock-wave lithotripsy using the Siemens Modularis Vario lithotripter. *Arab J Urol*. 2011 Jun;9(2):101-5. PMID: 26579276. PMCID: PMC4150585. doi: 10.1016/j.aju.2011.06.004

299. D'Addessi A, Vittori M, Racioppi M, Pinto F, Sacco E, Bassi P. Complications of extracorporeal shock wave lithotripsy for urinary stones: to know and to manage them-a review. *Sci World J.* 2012;2012:619820. PMID: 22489195. PMCID: PMC3317539. doi: 10.1100/2012/619820
300. Gupta NP, Ansari MS, Kesarvani P, Kapoor A, Mukhopadhyay S. Role of computed tomography with no contrast medium enhancement in predicting the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy for urinary calculi. *BJU Int.* 2005 Jun;95(9):1285-8. PMID: 15892818. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05520.x
301. Pareek G, Armenakas NA, Panagopoulos G, Bruno JJ, Fracchia JA. Extracorporeal shock wave lithotripsy success based on body mass index and Hounsfield units. *Urology.* 2005 Jan;65(1):33-6. PMID: 15667858. doi: 10.1016/j.urology.2004.08.004
302. Choi JW, Song PH, Kim HT. Predictive factors of the outcome of extracorporeal shockwave lithotripsy for ureteral stones. *Korean J Urol.* 2012;53(6):424-430. PMID: 22741053. PMCID: PMC3382694. doi: 10.4111/kju.2012.53.6.424
303. Hatiboglu G, Popeneciu V, Kurosch M, Huber J, Pahernik S, Pfitzenmaier J, et al. Prognostic variables for shockwave lithotripsy (SWL) treatment success: no impact of body mass index (BMI) using a third generation lithotripter. *BJU Int.* 2011 Oct;108(7):1192-7. PMID: 21342413. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.10007.x
304. Rush E, Plank L, Chandu V, Lалу M, Simmons D, Swinburn B, et al. Body size, body composition, and fat distribution: a comparison of young New Zealand men of European, Pacific Island, and Asian Indian ethnicities. *N Z Med J.* 2004 Dec 17;117(1207):U1203. PMID: 15608799.

305. Wiesenthal JD, Ghiculete D, D'A Honey RJ, Pace KT. Evaluating the importance of mean stone density and skin-to-stone distance in predicting successful shock wave lithotripsy of renal and ureteric calculi. *Urol Res.* 2010 Aug;38(4):307-13. PMID: 20625891. doi: 10.1007/s00240-010-0295-0
306. Lopes Neto A.C, Korkes F, Silva J.L., 2nd, et al. Prospective randomized study of treatment of large proximal ureteral stones: extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureterolithotripsy versus laparoscopy. *J Urol.* 2012; 187:164–8.
307. Mostafa K. Management of impacted proximal ureteral stone: Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureteroscopy with holmium: YAG laser lithotripsy. *Urol Ann.* 2013 Apr-Jun; 5(2): 88–92.
308. Koh LT, Ng FC, Ng KK. Outcomes of long-term follow-up of patients with conservative management of asymptomatic renal calculi. *BJU International.* 2012 Feb; 109(4):622-625. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2011.10329.x.
309. 6. Pearle MS, Lingeman JE, Leveillee R et al. Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less. *J Urol.* 2005;173:2005–9.
310. Kang HW, Lee SK, Kim WT et al. Natural history of asymptomatic renal stones and prediction of stone related events. *J Urol.* 2013 May;189(5):1740-6. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.113. Epub 2012 Nov 28.
311. Detsyk OZ, Solomchak DB. Analysis of Peculiarities and Tendencies of Urolithiasis Incidence in Ivano-Frankivsk Region. *Galician Medical Journal.* 2015;22(2):147–50. Available from: <https://is.gd/AakVQ3>
312. Neisius A, Thomas C, Roos FC et al. Asymptomatic kidney stones: active surveillance vs. treatment. *Aktuelle Urol.* 2015 Sep;46(5):391-4. doi: 10.1055/s-0035-1559651. Epub 2015 Sep 17.

313. Albala DM, Assimios DG, Clayman RV et al. Lower pole I: a prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for lower pole nephrolithiasis: initial results. *J Urol.* 2001;166:2072–80.
314. Knoll T, Buchholz N, Wendt-Nordahl G. Extracorporeal shockwave lithotripsy vs. percutaneous nephrolithotomy vs. flexible ureterorenoscopy for lower-pole stones. *Arab Journal of Urology.* 2012;10:336–34. doi: 10.1016/j.aju.2012.06.004
315. Al-Marhoon MS, Shareef O, Al-Habsi IS et al. Extracorporeal Shock-wave Lithotripsy Success Rate and Complications: Initial Experience at Sultan Qaboos University Hospital. *Oman Medical Journal.* 2013;28(4):255-259 DOI 10.5001/omj.2013.72
316. Juan YS, Chuang SM, Wu WJ et al. Impact of lower pole anatomy on stone clearance after shock wave lithotripsy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2005;21:358–64.
317. Slim, M. Selvy, J. Veziat, Conceptual innovation: 4P Medicine and 4P surgery, *Journal of Visceral Surgery*, Volume 158, Issue 3, Supplement, 2021, Pages S12-S17, ISSN 1878-7886, <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2021.01.003>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878788621000151>)
318. . EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress
Amsterdam, 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
319. Cao L, Wang YQ, Yu T, Sun Y, He J, Zhong Y, Li X, Sun X. The effectiveness and safety of extracorporeal shock wave lithotripsy for the management of kidney stones: A protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 18;99(38):e21910. doi: 10.1097/MD.00000000000021910. PMID: 32957310; PMCID: PMC7505302.

320. Zheng J, Wang Y, Chen B, Wang H, Liu R, Duan B, Xing J. Risk factors for ureteroscopic lithotripsy: a case-control study and analysis of 385 cases of holmium laser ureterolithotripsy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2020 Mar;15(1):185-191. doi: 10.5114/wiitm.2019.85360. Epub 2019 May 23. PMID: 32117503; PMCID: PMC7020703.

321. Chen, Y., Wen, Y., Yu, Q. et al. Percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopic lithotripsy in the treatment of upper urinary tract stones: a meta-analysis comparing clinical efficacy and safety. *BMC Urol* 20, 109 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00677-4>

ДОДАТОК А

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Колупаєв С.М., Лісовий В.М., Березняк О.П. Інфрачервона спектроскопія в оцінюванні мінерального складу ниркових каменів. //Медицина сьогодні і завтра. - 2019. - №4(85). – С.4-9. <https://doi.org/10.35339/msz.2019.85.04.01> (Здобувач систематизував отримані результати та підготував текст статті до друку).
2. Колупаєв С.М., Савенков В.І. Вибір тактики ведення хворих після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії. //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017 - №5 (7). – С. 78-81. <https://doi.org/10.26693/jmbs02.05.078> (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).
3. Колупаєв С.М. Особливості лікувальної тактики у пацієнтів з безсимптомними каменями ниркових чашок. // Експериментальна і клінічна медицина. - 2019 - №3(84). – С.74-79. <https://doi.org/10.35339/ekm.2019.84.03.12>
4. Колупаєв С.М. Індивідуалізація вибору малоінвазивного методу лікування у пацієнтів с уретеролітіазом. //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – Том 5, № 4 (26). – С. 161-166. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.161>
5. Колупаєв С.М., Березняк О.П. Гендерні та вікові особливості мінерального складу сечових каменів у пацієнтів з сечокам'яною хворобою. //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020 – Том 5, № 6 (28). - С.124-128. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.06.124> (Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
6. Колупаєв С.М., Березняк О.П. Можливості інфрачервоної спектроскопії

та рентгеноструктурного аналізу в оцінці мінерального складу сечових каменів. //Актуальні проблеми сучасної медицини – 2020 - Том 20, Випуск 4 (72). – С. 136-140. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.4.136> (Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).

7. Kolupayev S, Lesovoy V, Bereznyak E, Andoniev N, Shchukin D. Structure Types of Kidney Stones and Their Susceptibility to Shock Wave Fragmentation. // Acta inform med. – 2021. - 29(1). – P. 26-31. <http://doi.org/10.5455/aim.2021.29.26-31> (Scopus) (Здобувач проаналізував дані літератури, визначив проблемні питання, сформулював висновки, підготував статтю до друку).
8. Колупаєв С.М., Андоньєва Н.М. Патогенетичні аспекти розвитку сечокам'яної хвороби у реципієнтів ниркового трансплантату. // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2021. - Том 21, Вип. 2 (74). – С. 67-70. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.2.67> (Здобувач проаналізував дані літератури, визначив проблемні питання, сформулював висновки, підготував статтю до друку).
9. Колупаєв С.М., Андон'єва Н.М., Дубовик М. Я., Гуц О. А. Сечокам'яна хвороба як наслідок вторинної гіперурікемії у пацієнтів з діабетичним ураженням нирок. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Т. 6, № 3 (31). – С. 170-174. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.03.170> (Здобувач проаналізував звітну документацію, узагальнив одержані дані, сформулював висновки та підготував статтю до друку).
10. Kolupayev S.M., Andoniev N.M., Kirienko O.M., Khanzhyn V.V, Iemets D.O. The role of metabolic disorders in the formation of urolithiasis in patients with type 2 diadetes mellitus. // Problems of Endocrine Pathology. – 2021. - №3. – P. 52-56. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.3.07> (Scopus) (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).

11. Колупаєв С.М., Лісовий В.М. Доплерографічна оцінка елімінаційної здатності сечоводу у пацієнтів з необструктивним нефролітіазом. // Експериментальна і клінічна медицина. - 2021. - №90(3). С. 56-63. <https://doi.org/10.35339/ekm.2021.90.3.ksl> (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).
12. Kolupayev S.M., Yaroslavskaya J.J., Mikhailenko N.M., Gargin V.V., Lisoviy V.M Peculiarities of the immunological status in stone formation of combined localization. //Azerbaijan Medical Journal. - 2021. - №4. - P. 50-56. <http://doi.org/10.34921/amj.2021.4.008> (Scopus) (Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
13. Колупаєв С.М., Лісовий В.М., Демченко В.М., Алтухов О.О., Олянич С.О. Томографічні критерії оцінки структурного стану ниркових каменів. // Медицина сьогодні і завтра. - 2021. - №90(4). 40-47 <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.4.kld> (Здобувач проаналізував звітну документацію, узагальнив одержані дані, сформулював висновки та підготував статтю до друку).
14. Колупаєв С.М., Андон`єва Н.М., Лісова Г.В. Прогностичні фактори ефективності екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії у пацієнтів з уретеролітіазом. //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Т.6, № 6. - С.107–111. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.06.107> (Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
15. Kolupayev S., Lesovoy V., Andoniyeva N., Bereznyak E., Lisova M. Crystal-optical characteristics and features of the mineral composition of urinary tract stones. // Azerbaijan Medical Journal. – 2022. – № 1. – С. 111–116. <https://doi.org/10.34921/amj.2022.1.018> (Scopus) (Здобувачем особисто

проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).

16. Колупаєв С.М., Демченко В.М., Черняк М.Є., Лісова Г.В. Динаміка поширеності та статеві-вікова характеристика сечокам'яної хвороби в Харківській області. // Експериментальна і клінічна медицина. - 2022. - № 91(1). – С. 63-70. <https://doi.org/10.35339/ekm.2022.91.1.kdc> (Здобувач проаналізував звітну документацію, узагальнив одержані дані, сформулював висновки та підготував статтю до друку).
17. Колупаєв С.М., Лісовий В.М., Дикий М.П., Медведєва О.П., Черняк М.Є. Регіональні особливості депонування радіоактивного урану у ниркових каменях хворих на сечокам'яну хворобу. // Експериментальна і клінічна медицина. – 2022. - 91(2). - 33-37
<https://doi.org/10.35339/ekm.2022.91.2.kld> (Здобувач проаналізував звітну документацію, узагальнив одержані дані, сформулював висновки та підготував статтю до друку).
18. Колупаєв С.М., Гелетка О.О., Лісова М.А. Особливості застосування комбінованої експульсивної терапії в комплексному лікуванні пацієнтів з каменями сечоводу. // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип. 3 (166). - С. 209-215. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-3-166-209-215> (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).
19. Kolupayev S.M., Lesovoy V.N., Andoniev N.M., Tovazhnyanska O.L., Heletka O.O., Chernyak M.E., Gargin V.V Translumbar electrical impulse stimulation of peristaltic activity of the ureter in patients with ureterolithiasis. // Azerbaidjan Medical Journal. - 2022. - №4. – С.94-99. <https://doi.org/10.34921/amj.2022.4.015> (Scopus) (Здобувач особисто проаналізував ефективність застосованої лікувальної методики, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).

20. Kolupayev SM, Lisovyi VM, Andonievа NM, Geletka AA, Lisova MA, Gargin VV. Neurophysiological aspects of electrical pulse stimulation in patients with urolithiasis. // Pol Merkur Lekarski. – 2022. - L(300). – P. 348–351. **(Scopus)** *(Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*
21. Колупаєв С.М., Лісова М. А., Черняк М. Є., Белєвцова Я. С. Реалізація принципу партисипативності у виборі методу лікування у пацієнтів з сечокам'яною хворобою. // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. - Вип. 4 (167). - С. 263-268. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-4-167-263-268> *(Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*
22. Kolupayev S.M., Lesovoy V.M., Andonievа N.M., Bielievtsova I.S., Lisova M.A. Possibilities of multislice computed tomography in assessing the structural and compositional features of calcium-containing urinary stones. // Буковинський медичний вісник. - 2022. - Т. 26, № 4 (104). С. 58-62. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.10> *(Здобувачем особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Колупаєв С.М., Ємець Д.О., Савенков В.І., Левченко Д.А. Порівняння результатів мікроперкутанної та екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипісії у лікуванні конкрементів нижньої групи чашок нирки. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». Харків, 2019. С. 200-201.
2. Колупаєв С.М., Савенков В.І., Ємець Д.О. Особливості лікувальної тактики у пацієнтів з безсимптомним чашковим камінням. Матеріали

науково-практичної конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». Харків, 2019. С. 205-207.

3. Колупаєв С.М., Савенков В.І., Левченко Д.А., Гарагатий А.І. Екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія як амбулаторний метод лікування пацієнтів з камінням нирок та сечоводів. Матеріали науково-практичної конференції «Урологія, нефрологія, андрологія – 2016». Харків, 2016. С. 243-244.
4. Колупаєв С.М., Ємець Д.О., Гарагатий А.І. Чинники, що визначають тактику ведення хворих після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії. Матеріали ювілейної науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія, – 2017». Харків, 2017. С. 254.
5. Колупаєв С.М., Савенков В.І, Ємець Д.О. Вибір малоінвазивного методу лікування у пацієнтів з каменем сечоводу Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології». Дніпро, 4-5 жовтня 2018 р.
6. Колупаєв С.М., Ємець Д.О. Критерії вибору лікувальної тактики у пацієнтів із каменем сечоводу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». Харків, 2018. С. 235-6.
7. Колупаєв С.М. Етичні аспекти індивідуалізованого підходу в виборі методу лікування у пацієнтів с сечокам'яною хворобою. Матеріали II Реферативної конференції присвяченої засновнику біоетики В.Р. Поттеру «Феномен біоетики та біобезпеки як індикатор стану медичної науки». Харків, 2020. С. 35-37.
8. Колупаєв С.М., Андон'єва Н.М., Березняк О.П. Особливості мінерального складу сечових каменів. Матеріали online науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». м. Харків, 1-2 жовтня 2020 р. С.153-154.

9. Колупаєв С.М. Сечокам'яна хвороба як наслідок вторинної гіперурикемії у пацієнтів з ХХН. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». Харків, 9-10 вересня 2021.
10. Колупаєв С.М., Лісовий В.Н, Андон'єва Н.М., Ємець Д.О. Структурні типи ниркових каменів та особливості їх фрагментації ударними хвилями. Матеріали online науково-практичної конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». Харків, 2021. С. 156-157.
11. Дикий Н.П., Березняк О.П., Колупаєв С.М., Лісовий В.М., Ляшко Ю.В., Медведєва О.П., Медведєв Д.В., Ходирева Ю.С. Аналіз міграційної здатності та концентрування урану в об'єктах навколишнього середовища і ниркових каменях пацієнтів у Харківському регіоні. Тези доповідей ХІХ конференції з фізики високих енергій та ядерної фізики. Харків, 2021. С.87.
12. Колупаєв С.М., Андон'єва Н.М. Фактори ризику розвитку сечокам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет. Sectoral research XXI: characteristics and features: collection of scientific papers «SCIENTIA» with Proceedings of the IV International Scientific and Theoretical Conference, October 7, 2022. Chicago, USA: European Scientific Platform. P. 103-104. DOI 10.36074/scientia-07.10.2022
13. Колупаєв С.М. Особливості застосування транслюмбальної електроімпульсної стимуляції в аспекті літокінетичної терапії у пацієнтів з уретеролітіазом. Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук ХХІ століття: матеріали ІV Міжнародної наукової конференції, м. Вінниця, 16 грудня, 2022 р. Вінниця: Європейська наукова платформа, 2022. С. 280-281.
14. Колупаєв С.М. Томографічні особливості кальцієвмісних ниркових каменів. Modern research in world science. Proceedings of the 10th International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”.

- Lviv, Ukraine. 2022. P. 146-148.
15. Kolupayev S., Chernyak M. The significance of clinical and tomographic indicators in prediction of the results of extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with urolithiasis. Scientific progress: innovations, achievements and prospects. Proceedings of the 3rd International scientific and practical conference. MDPC Publishing. Munich, Germany, 2022. P. 46-48.
 16. Колупаєв С.М., Андоньєва Н.М. Фактори, що перешкоджають камнеутворенню в сечовивідних шляхах у пацієнтів, що отримують нирково-замісну терапію методом перитонеального діалізу. The 14th International scientific and practical conference “Modern stages of scientific research development” (December 27 - 30, 2022) Prague, Czech Republic: International Science Group, 2022. P. 257-262.
 17. Dikiy M.P., Bereznyak O.P, Kolupayev S.M, Lesovoy V.M, Medvedeva O.P. Correlation between the content of macro-and microelements with crystallographic morphology in kidney stones. Abstract of reports XXI conference of high energy physics and nuclear physics. Kharkiv, 2023. P. 90
 18. Kolupayev S. Peculiarities of identification of inorganic components of kidney stones. Proceedings of the 6th International scientific and practical conference. London, United Kingdom: Cognum Publishing House, 2023. P. 49-52.
 19. Kolupayev S.M. The concept of 4p medicine on the example of management of urolithiasis. European scientific congress. Proceedings of the 1st International scientific and practical conference. Madrid, Spain: Barca Academy Publishing, 2023. P. 69-72.

ДОДАТОК Б

АНКЕТА ЗАДОВОЛЕНОСТІ ПАЦІЄНТОМ ЛІКУВАННЯ

	дуже незадоволений	незадоволений	прийнятний	задоволений	дуже задоволений
	1 бали	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
інвазивність методу					
необхідність госпіталізації					
анестезія					
післяопераційне дренування сечовивідних шляхів					
ускладнення					
додаткові процедури					
больовий синдром					
порушення сечовипускання					
повнота видалення каменю					
тривалість лікування.					

ДОДАТОК В

Акти впровадження



Підтверджую
 Генеральний директор КНП ХОР
 «Обласний клінічний центр урології і
 нефрології ім. В.І. Шаповала»

Демченко В.М.

« 23 » червня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

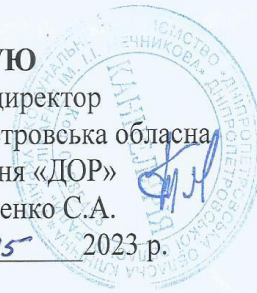
1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Методика томографічної оцінки структурного стану ниркових каменів»
2. **Ким і коли запропоновано:** Харківський національний медичний університет, 61022, пр. Науки, 4; Україна, м. Харків; Колупаєв Сергій Михайлович.
3. **Джерело інформації:** Колупаєв С.М., Лісовий В.М., Демченко В.М., Алтухов О.О., Олянич С.О. Томографічні критерії оцінки структурного стану ниркових каменів. Медицина сьогодні і завтра. 2021;90(4):8с. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.4.kld>.
4. **Де впроваджено:** КНП ХОР «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».
5. **Строки впровадження:** з 03.01.2023 р. по 03.06.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 57 досліджень
7. **Результати застосування методу:**
 - позитивні: 57
 - невизначені: немає
 - негативні: немає
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Покращення візуальної діагностики сечокам'яної хвороби.
9. **Зауваження та пропозиції:** не має

Відповідальний за впровадження:
 завідувач відділення променевої діагностики

Алтухов О.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор
КП «Дніпропетровська обласна
клінічна лікарня «ДОР»
професор Риженко С.А.
« 11 » 05 2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Методика транслюмбальної електроімпульсної стимуляції перистальтичної активності сечоводу у пацієнтів з уретеролітазом»

2. Ким і коли запропоновано: Харківський національний медичний університет, 61022, пр. Науки, 4; Україна, м. Харків; Колупаєв Сергій Михайлович

3. Джерело інформації: Kolupayev S., Lesovoy V., Andoniev N., Tovazhnyanska, O., Heletka, O., Chernyak, M., Gargin V. Translumbar electrical impulse stimulation of peristaltic activity of the ureter in patients with ureterolithiasis. Azerbaijan Medical Journal, (4), 94–99. <https://doi.org/10.34921/amj.2022.4.015>

4. Де впроваджено: урологічне відділення №1 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня «ДОР».

5. Строки впровадження: з 01.01.2023 р. по 01.05.2023 р.

6. Загальна кількість спостережень: 28 пацієнтів

7. Результати застосування методу:

- позитивні: 28
- невизначені: немає
- негативні: немає

8. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Покращення результатів лікування пацієнтів з уретеролітазом.

9. Зауваження та пропозиції : не має

Відповідальний за впровадження: зав.відділення урології №1
к.мед.н. Українець Є.П.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»
Самчук Олег Олегович

«31» жовтня 2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Методика комбінованої експульсивної терапії у пацієнтів з каменями сечоводу».
2. **Ким і коли запропоновано:** Харківський національний медичний університет, 61022, пр. Науки, 4; Україна, м. Харків; Колупаєв Сергій Михайлович.
3. **Джерело інформації** Колупаєв С.М., Гелетка О.О., Лісова М.А. Особливості застосування комбінованої експульсивної терапії в комплексному лікуванні пацієнтів з каменями сечоводу
Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 3 (166) С. 209-215
4. **Де впроваджено:** КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова».
5. **Строки впровадження:** з 31.10.2022 року по 31.10.2023 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 45 пацієнтів
7. **Результати застосування методу:**
 - позитивні: 41
 - невизначені: 3
 - негативні: 1
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Покращення результатів лікування пацієнтів з сечокам'яною хворобою.
9. **Зауваження та пропозиції:** не має

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення урології
Дмитрів В.Я.

«31» жовтня 2023 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП ЛОР
«Львівська обласна клінічна лікарня»
Гичка Михайло Михайлович

«31» жовтня 2023 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Методика комбінованої експульсивної терапії у пацієнтів з каменями сечоводу».

2. Ким і коли запропоновано: Харківський національний медичний університет, 61022, пр. Науки, 4; Україна, м. Харків; Колупаєв Сергій Михайлович.

3. Джерело інформації Колупаєв С.М., Гелетка О.О., Лісова М.А. Особливості застосування комбінованої експульсивної терапії в комплексному лікуванні пацієнтів з каменями сечоводу

Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 3 (166) С. 209-215

4. Де впроваджено: КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня».

5. Строки впровадження: з 31.10.2022 року по 31.10.2023 року.

6. Загальна кількість спостережень: 39 пацієнтів

7. Результати застосування методу:

- позитивні: 35
- невизначені: 4
- негативні: 0

8. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Покращення результатів лікування пацієнтів з сечокам'яною хворобою.

9. Зауваження та пропозиції: не має

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення урології
доц. Шеремета Р.З.

«31» жовтня 2023 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор КНП «Міська клінічна лікарня №10»
 Себов Д.М.
 « 09 05 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Методика транслюмбальної електроімпульсної стимуляції перистальтичної активності сечоводу у пацієнтів з уретеролітазом»
 2. **Ким і коли запропоновано:** Харківський національний медичний університет, 61022, пр. Науки, 4; Україна, м. Харків; Колупаєв Сергій Михайлович
 3. **Джерело інформації:** Kolupayev S., Lesovoy V., Andonieva N., Tovazhnyanska, O., Heletka, O., Chernyak, M., Gargin V. Translumbar electrical impulse stimulation of peristaltic activity of the ureter in patients with ureterolithiasis. Azerbaijan Medical Journal, (4), 94–99. <https://doi.org/10.34921/amj.2022.4.015>
 4. **Де впроваджено:** урологічне відділення 1 та 2 КНП МКЛІ№10 м. Одеса
 5. **Строки впровадження:** з 01.01.2023 р. по 01.05.2023 р.
 6. **Форма впровадження:** Оцінити ефективність транслюмбальної електроімпульсної стимуляції перистальтичної активності сечоводу у пацієнтів з уретеролітазом.
 7. **Загальна кількість спостережень:** 29 пацієнтів
 8. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, які викладені у джерелі інформації:** За даними розробників – ефективність способу лікування становить 79%.
- За даними відділення урології КНП МКЛІ№10 м.Одеса ефективність способу лікування становить 76%.
9. **Зауваження та пропозиції :** не має

Відповідальний за впровадження:
 к.мед.н., доцент

Савчук Р.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ



Директор КНП «Клінічна лікарня Святого
Пантелеймона» Сумської міської ради

Попелуєв В.І.

15.05 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Методика комбінованої експульсивної терапії у пацієнтів з каменями сечоводу»

2. Ким і коли запропоновано: Харківський національний медичний університет, 61022, пр. Науки, 4; Україна, м. Харків; Колупаєв Сергій Михайлович.

3. Джерело інформації Колупаєв С.М., Гелетка О.О., Лісова М.А. Особливості застосування комбінованої експульсивної терапії в комплексному лікуванні пацієнтів з каменями сечоводу

Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 3 (166) С. 209-215

4. Де впроваджено: урологічний центр КНП «Клінічна лікарня Святого Пантелеймона» Сумської міської ради

5. Строки впровадження: з 09.01.2023 р. по 09.05.2023 р.

6. Загальна кількість спостережень: 48 пацієнтів

7. Результати застосування методу:

- позитивні: 48
- невизначені: немає
- негативні: немає

8. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Покращення результатів лікування пацієнтів з сечокам'яною хворобою.

9. Зауваження та пропозиції : не має

Відповідальний за впровадження:
завідувач урологічного центру,
к.мед.н.



Кудрявцев Ю.М.