

DOI: 10.26693/jmbs06.03.170

УДК 616.61-002-02:616.379-008.64]-06:616.62-003.6

Колупаєв С. М., Андон'єва Н. М.,

Дубовик М. Я., Гуц О. А.

СЕЧОКАМ'ЯНА ХВОРОБА ЯК НАСЛІДОК ВТОРИННОЇ ГІПЕРУРИКЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ НИРОК

Харківський національний медичний університет, Україна

Сечокам'яна хвороба в даний час є однією з найбільш актуальних проблем сучасної урології та медицини в цілому. Патогенез сечокам'яної хвороби є багатофакторним і обумовлений різними розладами метаболізму, зокрема вуглеводного, основним проявом якого є цукровий діабет.

Метою роботи було дослідження впливу вторинної гіперурикемії на формування сечових каменів у пацієнтів з діабетичним ураженням нирок, порівняно з недіабетичними нефропатіями.

Матеріал і методи. У дослідження було включено 59 пацієнтів з хронічною хворобою нирок, з них 27 з діабетичною нефропатією та 32 з недіабетичною нефропатією. Всім пацієнтам проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження, що включало глікозильований гемоглобін, глікемічний профіль, ліпідний комплекс, С-реактивний білок, рівень креатиніну, сечовини, електролітів, сечової кислоти в сироватці крові, визначався кліренс сечової кислоти, швидкість клубочкової фільтрації а також ультразвукове дослідження органів сечовидільної системи.

Результати та обговорення. Сечокам'яна хвороба була виявлена у 70,3% хворих з діабетичним ураженням нирок і у 29,6% пацієнтів з недіабетичною патологією. Каміні мали ниркову локалізацію: каміні балії нирки мали місце у 38,9% хворих, чашкові каміні - у 61,1% пацієнтів. При оцінці біохімічних показників, середній рівень сечової кислоти в сироватці крові у хворих на цукровий діабет достовірно перевищив аналогічний показник у групі пацієнтів з недіабетичною патологією. Також рівень гіперурикемії був вищим у діабетичних пацієнтів з вмістом глікозильованого гемоглобіну більше 8,5%, порівняно з пацієнтами з концентрацією HbA1 менше 7,5%. У пацієнтів з діабетичною нефропатією мало місце достовірне підвищення індексу атерогенності до 5.7 ± 1.2 .

Висновки. У хворих з діабетичним ураженням нирок є передумови до розвитку сечокам'яної хвороби, обумовлені розвитком ряду метаболічних порушень, що впливають на функцію нирок і склад сечі. Ключовими ланками патогенезу більш частого розвитку уролітіазу у даної категорії хворих є вторинна гіперурикемія, а також порушення вуглеводного і ліпідного метаболізму у вигляді гіперглікемії і гіперліпідемії.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, уратні каміні, хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, гіперурикемія.

Дана робота є ініціативним дослідженням

Вступ. Сечокам'яна хвороба (СКХ) в даний час є однією з найбільш актуальних проблем сучасної урології та медицини в цілому. Це пов'язано в першу чергу з високою поширеністю даної патології, яка, за даними популяційних досліджень, становить від 3,5 до 9,6% і має тенденцію до неухильного зростання [1].

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. Серед пацієнтів, які страждають на цукровий діабет, кожен п'ятий має ниркові конкременти, що в переважній більшості випадків складаються з сечової кислоти [2, 3]. Можливим патогенетичним фактором камінеутворення при даній патології є гіперурикемія (ГУ) [4]. При концентрації сечової кислоти (СК) більше 360 мкмоль/л відбувається процес її кристалізації, з подальшим відкладенням в різних тканинах [5, 6]. Доведено нефротоксичну дію ГУ, що виявляється пошкодженням ниркової паренхіми з формуванням гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу з подальшим зниженням ниркової функції, швидкість якого пропорційна зростанню концентрації СК сироватки крові [7-9].

У зв'язку з вищевикладеним є актуальним порівняльний підхід до вивчення порушень обмінних процесів у хворих з діабетичним ураженням нирок, зокрема гіперурикемії, з метою виявлення можливих причин літогенезу.

Мета дослідження полягала у вивченні впливу вторинної гіперурикемії на формування сечових каменів у пацієнтів з діабетичним ураженням нирок.

Матеріал та методи дослідження. 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), які перебували на амбулаторному лікуванні в КНП ХОР «Обласний клінічний центр урології та нефрології»

ім. В. І. Шаповала» (м. Харків). 27 (45,8 %) хворих мали діабетичну нефропатію, 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.

Всім пацієнтам проведено комплексне обстеження, яке включало оцінку лабораторних показників: сироваткової концентрації сечової кислоти, креатиніну, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), глікозильованого гемоглобіну, а також ультразвукове дослідження органів сечовидільної системи.

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

Статистична обробка даних, отриманих в процесі дослідження, проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2016 і програми Statistica 10 (StatSoft, США). Використовувалися непараметричні методи статистики, в зв'язку з відмінним від нормального розподілом отриманих даних. U-критерій Манна-Уїтні застосовувався для порівняння осіб незалежних груп за кількісними показниками. Значення рівня істотності різниці становив $p < 0,05$.

Перед проведенням діагностичних процедур всі хворі були проінформовані про цілі, методи і завдання дослідження, після чого добровільно підписали інформовану згоду.

Результати дослідження та їх обговорення. 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. 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 си-

роватковими 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 [10, 11].

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 $5,7 \pm 1,2$ (табл. 1). Даний факт обумовлений метаболічними порушеннями і «ліпотоксичністю» у хворих з діабетичною патологією [12]. Токсичний ефект може бути пов'язаний з накопиченням неестерифікованих жирних кислот та їх токсичних метаболітів, включаючи ацил-КоА, діацилгліцерин та керамід [13]. Підвищення рівня ліпідів у нирці супроводжується зниженням концентрації амонію та рН сечі, що є патогенетичним фактором кам'янеутворення [14]. Порушення балансу екскреції між кислотами та іонами амонію викликає ацидифікацію сечі і повертає до утворення каменів з сечової кислоти [12].

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.

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. Тому зменшення кліренсу СК є

Таблиця 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 $p < 0,05$.

наслідком порушення екскреторної здатності нирок, яке прогресує при збільшенні давності захворювання [15].

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.

Узагальнюючи представлені дані, можна зробити висновок, що ключовими ланками патогенезу більш частого розвитку уратного літіазу у хворих на ЦД є метаболічні розлади вуглеводного і ліпідного метаболізму у вигляді гіперглікемії, гіперліпідемії, причому комбінація цих факторів підвищує ризик каменеутворення. Їх негативна дія реалізується на рівні ниркових каналців, приводячи до ефекту «ліпотоксичності» і пошкодження каналцевого епітелію. Наслідком цього є ацидифікація сечі внаслідок зниження секреції іонів амонію і під-

вищення загальної екскреції кислот. Низький рН сечі сприяє кристалізації сечової кислоти, причому це може відбуватися при нормальних значеннях її концентрації в сечі.

Висновки. Отримані результати свідчать про те, у хворих з діабетичним ураженням нирок є передумови до розвитку СКХ, що обумовлені розвитком ряду метаболічних порушень та впливають на функцію нирок і склад сечі. Ключовими ланками патогенезу більш частого розвитку уролітіазу у даної категорії хворих є вторинна гіперурикемія, а також порушення вуглеводного і ліпідного метаболізму у вигляді гіперглікемії і гіперліпідемії. Підвищення рівня СК у хворих з ХХН може служити маркером зниження ШКФ і підвищення рівня креатиніну в крові.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з розробкою методів корекції гіперурикемії у пацієнтів з цукровим діабетом.

References

1. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017; 35: 1301-1320. doi: 10.1007/s00345-017-2008-6
2. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2026-2033. doi: 10.1681/ASN.2006030262
3. Pak CY, Sakhaee K, Moe O, Preminger GM, Poindexter JR, Peterson RD, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology.* 2003; 61(3): 523-7. doi: 10.1016/S0090-4295(02)02421-4
4. Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16: 296. doi: 10.1186/s12891-015-0762-4
5. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972; 15(2): 189-92. doi: 10.1002/art.1780150209
6. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2015; 77: 323-45. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170343
7. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, Sitter T, Titze SI, Schaeffner ES, et al.; GCKD Study Investigators. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(4): 613-21. doi: 10.1093/ndt/gfu352
8. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2009; 169(4): 342-50. doi: 10.1001/archinternmed.2008.605
9. Mok Y, Lee SJ, Kim MS, Cui W, Moon YM, Jee SH. Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(5): 1831-5. doi: 10.1093/ndt/gfr530

10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanasa 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
15. 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

УДК 616.61-002-02:616.379-008.64]-06:616.62-003.6

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ КАК СЛЕДСТВИЕ ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Колупаев С. М., Андоньева Н. М., Дубовик М. Я., Гуц Е. А.

Резюме. Мочекаменная болезнь в настоящее время является одной из наиболее актуальных проблем современной урологии и медицины в целом. Патогенез мочекаменной болезни является многофакторным и обусловлен различными расстройствами метаболизма, в частности углеводного, основным проявлением которого является сахарный диабет.

Целью работы было исследование влияния вторичной гиперурикемии на формирование мочевых камней у пациентов с диабетическим поражением почек, по сравнению с недиабетическими нефропатиями.

Материал и методы. В исследование были включены 59 пациентов с хронической болезнью почек, из них 27 с диабетической нефропатией и 33 с недиабетической нефропатией. Всем пациентам проведено комплексное клинично-лабораторное исследование, включавшее гликозилированный гемоглобин, гликемический профиль, липидный комплекс, С-реактивный белок, уровень креатинина, мочевины, электролитов, мочевой кислоты в сыворотке крови, определялся клиренс мочевой кислоты, скорость клубочковой фильтрации, а также ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы.

Результаты и обсуждение. Мочекаменная болезнь была выявлена у 70,3 % больных с диабетическим поражением почек и у 29,6 % пациентов с недиабетической патологией. Камни имели почечную локализацию: камни лоханки почки имели место у 38,9% больных, чашечные камни - у 61,1 % пациентов. При оценке биохимических показателей, средний уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных сахарным диабетом достоверно превысил аналогичный показатель в группе пациентов с недиабетической патологией. Также уровень гиперурикемии был выше у диабетических пациентов с содержанием гликозилированного гемоглобина более 8,5%, по сравнению с пациентами с концентрацией HbA1 менее 7,5%. У пациентов с диабетической нефропатией имело место достоверное повышение уровня индекса атерогенности до 5.7 ± 1.2 .

Выводы. У больных с диабетическим поражением почек имеются предпосылки к развитию мочекаменной болезни, обусловленные развитием ряда метаболических нарушений, влияющих на функцию почек и состав мочи. Ключевыми звеньями патогенеза более частого развития уролитиаза у данной категории больных является вторичная гиперурикемия, а также нарушения углеводного и липидного метаболизма в виде гипергликемии и гиперлипидемии.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, уратные камни, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, гиперурикемия

UDC 616.61-002-02:616.379-008.64]-06:616.62-003.6

Urolithiasis as a Result of Secondary Hyperuricemia in Patients with Diabetic Kidney Affection

Kolupayev S. M., Andoniev N. M., Dubovik M. Ya., Huts E. A.

Abstract. Urolithiasis is currently one of the most pressing problems of modern urology and medicine in general. The pathogenesis of urolithiasis is multifactorial and caused by various metabolic disorders, in

particular carbohydrate, the main manifestation of which is diabetes mellitus. In connection with the above, a comparative approach to the study of metabolic disorders in patients with diabetic kidney damage, in particular hyperuricemia, is relevant in order to identify possible causes of lithogenesis.

The purpose of the study is to study the effect of secondary hyperuricemia on the formation of urinary stones in patients with diabetic kidney damage, compared with non-diabetic nephropathies.

Materials and methods. The study included 59 patients with chronic kidney disease, including 27 with diabetic nephropathy and 32 with non-diabetic nephropathy. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory study, which included glycosylated hemoglobin, glycemic profile, lipid complex, C-reactive protein, serum creatinine, urea, electrolytes, uric acid, uric acid clearance, glomerular filtration rate, and ultrasound examination of the urinary system.

Results and discussion. Urolithiasis was detected in 70.3 % patients with diabetic kidney disease and in 29.6% patients with non-diabetic pathology. The stones had a renal localization: pelvic stones occurred in 38.9% patients, stones in calyces – in 61.1% patients. When assessing the biochemical parameters, the average level of uric acid in the blood serum of patients with diabetes mellitus significantly exceeded the same indicator in the group of patients with non-diabetic pathology. Also, the level of hyperuricemia was higher in diabetic patients with a glycosylated hemoglobin content of more than 8.5%, compared with patients with an HbA1 concentration of less than 7.5%. In patients of both groups compared with serum uric acid concentrations exceeding the level of 498.5 mmol/l in men and 384.2 mmol/L in women, there was a progression of arterial hypertension. In patients with diabetic nephropathy, there was a significant increase in the level of cholesterol, low-density lipoproteins and triglycerides, which provided an increase in the value of the atherogenicity index to 5.7 ± 1.2 .

Conclusion. In patients with diabetic kidney damage, there are prerequisites for the development of urolithiasis, due to the development of a number of metabolic disorders that affect kidney function and the composition of urine. The key links in the pathogenesis of more frequent development of urolithiasis in this category of patients are secondary hyperuricemia, as well as disorders of carbohydrate and lipid metabolism in the form of hyperglycemia and hyperlipidemia.

Keywords: urolithiasis, urate stones, chronic kidney disease, diabetes mellitus, hyperuricemia.

ORCID and contributionship:

Sergiy M. Kolupayev: 0000-0001-7128-4555 ^{A, B, D, F}

Nina M. Andoniva: 0000-0002-8122-8263 ^{A, E, F}

Maria Ya. Dubovik: 0000-0002-0964-6612 ^{B, C, D}

Olena A. Huts: 0000-0002-9042-4661 ^{B, C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Sergiy M. Kolupayev

Kharkiv National Medical University,

Department of Urology, Nephrology and Andrology n. a. A.G. Podrez

195, Moskovsky Ave., Kharkiv61037, Ukraine

tel: +380 675732314, e-mail: sm_kolupayev@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Received: 07.04.2021 p.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування