DOI 10.31718/2077-1096.21.2.67

УДК 616.61 – 036.12 – 089.843:616.62 – 003.7

Колупасєв С.М., Андон'єва Н.М.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ У РЕЦИПІЄНТІВ НИРКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТУ

Харківський національний медичний університет

Мета роботи полягала в дослідженні частоти та патогенетичних особливостей розвитку сечокам'яної хвороби у реципієнтів ниркового трансплантату та оцінці можливостей використання малоінвазивних методів лікування в цій категорії пацієнтів. Пацієнтам у скринінговому порядку проводилось ультразвукове дослідження трансплантованої нирки та сечових шляхів. У випадку виявлення каменю додатково проводилася мультиспіральна комп'ютерна томографія задля уточнення розмірів, локалізації та рентгенівської щільності каменю. Контрастування не проводилось з метою уникнення гострого ниркового пошкодження трансплантату. Додатково всім хворим проводилось комплексне обстеження з оцінкою клінічних аналізів крові, сечі, біохімічного аналізу крові з визначенням креатиніну, сечовини, фосфору, магнію, кальцію, паратиреоїдного гормону. Пацієнтам з діаметром каменю до 5 мм та рентгенівською щільністю нижче 1000 НУ призначалося динамічне спостереження та літотрипсія. Контактна уретеролітотрипсія виконувалась пацієнтам з діаметром каменів понад 6 мм. Мінеральний склад каменів після літотрипсії оцінювався за допомогою інфрачервоної спектроскопії. За результатами дослідження, частота виявлення сечокам'яної хвороби у реципієнтів нирки склала 7,8%. У пацієнтів з наявністю каменів трансплантату та сечових шляхів виявлено достовірне збільшення рівня паратиреоїдного гормону та кальцію крові, лейкоцитурія різного ступеню вираженості у порівнянні з пацієнтами без сечокам'яної хвороби. Після виконання контактної уретеролітотрипсії стан «stone free» досягнуто у всіх пацієнтів, що підтверджено контрольним ультразвуковим дослідженням на п'яту добу після літотрипсії. Інфрачервона спектроскопія видалених фрагментів каменів визначила їх змішаний мінеральний склад, домінуючим компонентом якого були фосфати кальцію. Отримані дані свідчать про те, що можливими патогенетичними факторами, які сприяють формуванню сечових каменів у реципієнтів ниркового трансплантату, є гіперпаратиреоз та спричинена їм гіперкальціємія, а також інфекція сечовивідних шляхів. Контактну літотрипсію слід розглядати методом першого вибору у даній категорії пацієнтів.

Ключові слова: трансплантація нирки, патогенез, сечокам'яна хвороба, контактна уретеролітотрипсія, інфекція сечовивідних шляхів.

Дана робота є ініціативним дослідженням.

Вступ

Трансплантація, як вид надання високотехнологічної медичної допомоги пацієнтам з термінальною стадією хронічної хвороби нирок, залишається на одному з останніх міст за темпом розвитку в Україні [1]. 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 [2].

Сечокам'яна хвороба (СКХ) є одним з найбільш поширених захворювань у всьому світі. За даними декількох популяційних досліджень, поширеність СКХ в світі становить 3,5-9,6% [3, 4]. При цьому є істотні відмінності за цим показником в різних країнах. У країнах Європи показник поширеності коливається в межах 5-10%, в США 7-15%, в Канаді -12%, в арабських країнах досягає 20%, а країнах Східної півкулі близько 1-5% [5, 6].

Формування ниркових каменів у пацієнтів ниркового трансплантату можна розглядати в числі посттрансплантаційних ускладнень [7], яке вимагає спільного ведення хворих лікарями урологічної та нефрологічної клініки. Єдиної концепції патогенезу сечокам'яної хвороби у пацієнтів з нирковим трансплантатом не існує. Розвиток за-

хворювання 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 даній категорії хворих розглядаються попередня інфекція сечовивідних шляхів, тривала катетеризація сечового міхура, стентування сечовивідних шляхів, атонія сечового міхура, рефлюкс у ділянці неоуретероцістоанастомозу, імуносупресивна терапія [8, 9, 10]. У зв'язку з вищевикладеним є актуальним подальше вивчення особливостей розвитку сечокам'яної хвороби у реципієнтів ниркового трансплантату.

Мета дослідження полягала у вивченні розповсюдженості та патогенетичних особливостей розвитку сечокам'яної хвороби у реципієнтів ниркового трансплантату та оцінці можливостей малоінвазивних методів лікування даного захворювання.

Матеріали та методи дослідження

В рамках дослідження були обстежені 64 пацієнти з трансплантованою ниркою, з яких 35 (55%) чоловіки та 29 (45%) жінки в віковому діапазоні від 27 до 48 років (середній вік пацієнтів 33,2±5,7 років, які знаходилися під амбулаторним спостереженням у КНПХОР «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шапо-

вала» (м. Харків). 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 %).

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).

У якості скринінгового метода діагностики сечокам'яної хвороби всім пацієнтам було проведено ультразвукове дослідження трансплантованої нирки. У разі виявлення конкрементів у нирках та сечовивідних шляхах, з метою уточнення локалізації, розмірів та рентгенівської щільності каменю виконувалася комп'ютерна томографія на рентгенівському мультиспіральному томографі Toshiba Aquilion 16, без контрастування, з огляду на ризик формування гострого, контраст-індукованого ниркового пошкодження у реципієнтів ниркового трансплантату.

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.

Статистична обробка даних, отриманих в процесі дослідження, проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2016 і програми Statistica 10 (StatSoft, США). Ви-

користовувалися непараметричні методи статистики, в зв'язку з відмінним від нормального розподілом отриманих даних. Критерій U Манна-Уїтні застосовувався для порівняння осіб незалежних груп за кількісними показниками. Значення рівня істотності різниці становило $p < 0,05$.

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

Результати дослідження та їх обговорення

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.

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. 1).

Таблиця 1
Біохімічні показники реципієнтів ниркового трансплантату

	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 літотрична 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 (рис. 1).

Рис. 1. ІЧ спектр сечового каменю (фосфат кальцію 60% об., моногідрат оксалату кальцію (40% об.) в діапазоні 1300-400см⁻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 оксалату кальцію.

За результатами ІЧС переважна більшість досліджених зразків сечових каменів мала змішаний мінеральний склад, домінуючим компонентом якого були фосфати кальцію, 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.

Висновки

В нашому дослідженні частота СКХ у реципієнтів ниркового трансплантату складала 7,8%. 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 компонента 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.

Перспективи подальших досліджень пов'язані

з розробкою профілактичних заходів, які направлені на запобігання формування сечових каменів у реципієнтів ниркового трансплантату.

Література

1. 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).
2. Zens TJ, Danobeitia JS, Levenson G, 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.
3. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, et al. Epidemiology of stone disease across the world. World J Urol. 2017; 35: 1301-1320.
4. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update. Clin Cases Miner Bone Metab. 2008; 5: 101-6.
5. Zhuo D, Li M, Cheng L, et al. A Study of Diet and Lifestyle and the Risk of Urolithiasis in 1,519 Patients in Southern China. Med Sci Monit. 2019; 25: 4217-4224. doi: 10.12659/MSM.916703
6. Baatiah NY, Alhazmi RB, Albathi FA, et al. Urolithiasis: Prevalence, risk factors, and public awareness regarding dietary and lifestyle habits in Jeddah, Saudi Arabia in 2017. Urol Ann. 2020; 12(1): 57-62.
7. Krajewski W, Dembowski J, Kolodziej A, et al. Urological complications after renal transplantation - a single centre experience. Cent European J Urol. 2016; 69(3): 306-311.
8. 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.
9. Cohen-Bucay A, Gordon CE, Francis JM. Non-immunological complications following kidney transplantation. F1000Res. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-194.
10. Roodnat JI, 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.

Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА
Колупаев С.М., Андоньева Н.М.

Ключевые слова: трансплантация почки, патогенез, мочекаменная болезнь, контактная уретеролитотрипсия, инфекция мочевыводящих путей.

Цель работы состояла в исследовании частоты и патогенетических особенностей развития мочекаменной болезни у реципиентов почечного трансплантата, а также оценке возможностей использования малоинвазивных методов лечения у данной категории пациентов. Пациентам в скрининговом порядке проводилось ультразвуковое исследование почечного трансплантата мочевыводящих путей. В случае обнаружения камня дополнительно проводилась мультиспиральная компьютерная томо-

графия для уточнения размеров, локализации и рентгеновской плотности камня. Контрастирование не проводилось во избежание острого почечного повреждения трансплантата. Дополнительно всем больным проводилось комплексное обследование с оценкой клинических анализов крови, мочи, биохимического анализа крови с определением креатинина, мочевины, фосфора, магния, кальция, паратиреоидного гормона. Пациентам с диаметром камня до 5 мм и рентгеновской плотностью ниже 1000 HU назначалось динамическое наблюдение и литолитическая терапия. Контактная уретеролитотрипсия выполнялась пациентам с диаметром камней более 6 мм. Минеральный состав камней после литотрипсии оценивался с помощью инфракрасной спектроскопии. По результатам исследования, частота выявления мочекаменной болезни у реципиентов почки составила 7,8%. У пациентов с наличием камней трансплантата и мочевых путей выявлено достоверное увеличение уровня паратиреоидного гормона и кальция крови, лейкоцитурия различной степени выраженности. После выполнения контактной уретеролитотрипсии состояние «stone free» достигнуто у всех пациентов, и подтверждено контрольным ультразвуковым исследованием на пятые сутки после литотрипсии. По данным инфракрасной спектроскопии удаленные фрагменты камней имели смешанный минеральный состав, доминирующим компонентом которого были фосфаты кальция.

Полученные данные свидетельствуют о том, что возможными патогенетическими факторами формирования мочевых камней у реципиентов почечного трансплантата являются гиперпаратиреоз и вызванная им гиперкальциемия, а также инфекция мочевыводящих путей. Контактную литотрипсию следует рассматривать в качестве метода первого выбора у данной категории пациентов.

Summary

PATHOGENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF UROLITHIASIS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Kolupayev S. M., Andoniev N. M.

Key words: kidney transplantation, urolithiasis, pathogenesis, contact ureterolithotripsy, urinary tract infection.

The aim of this study is to investigate the incidence of urolithiasis in kidney transplant recipients and evaluate the potential of using minimally invasive treatment techniques for these patients. Patients underwent ultrasound examination of the transplanted kidney and urinary tract during regular screening. When a concretion was found, multispiral computed tomography was additionally performed to clarify the size, location, and X-ray density of the concretion. We did not perform contrast enhancement to avoid acute kidney damage to the graft. Additionally, all patients underwent a comprehensive examination with the evaluation of clinical tests of blood, urine, biochemical blood analysis (including creatinine, urea, phosphorus, magnesium, calcium, parathyroid hormone). The patients with a stone of up to 5 mm in diameter and X-ray density below 1000 HU were prescribed dynamic follow-up and litholytic therapy. Contact ureterolithotripsy was performed in the patients with stones of more than 6 mm in diameter. We studied the mineral composition of stones after lithotripsy using infrared spectroscopy. According to the results obtained, the detection rate of urolithiasis in kidney transplant recipients was 7.8%. The patients with graft and urinary tract stones showed a significant increase in the level of parathyroid hormone and blood calcium, leukocyturia of varying severity compared to the patients without urolithiasis. After performing contact ureterolithotripsy, the "stone free" state was achieved in all patients and confirmed by a control ultrasound examination on the fifth day after lithotripsy. Infrared spectroscopy of the removed stone fragments demonstrated their mixed mineral composition, the dominant component of which was calcium phosphate. The data obtained point out the possible pathogenetic factors of the formation of urinary stones in kidney transplant recipients are hyperparathyroidism and the resulting hypocalcaemia, as well as urinary tract infection. Contact lithotripsy should be considered as the method of first choice in this group of patients.