



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БІЛАЙ СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ

УДК 616.61-003.7-06:616-008.9]-07-085

ДИСЕРТАЦІЯ
УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
УРАТНОГО НЕФРОЛІТІАЗУ, КОМОРБІДНОГО
З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ С.І. Білай

Науковий керівник – **Довбиш Михайло Афанасійович**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2023

АНОТАЦІЯ

Білай С.І. Удосконалення діагностики та лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2023.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2023.

Робота виконана на базі кафедри урології Запорізького державного медичного університету протягом 2018-2022 років.

Матеріалом для дослідження слугували клініко-лабораторні дані 183 хворих. Групи хворих були поділені в залежності від характеру медикаментозного лікування на основну та контрольні групи. 1 група – основна група хворих (n=61) на уратний нефролітіаз (УН), коморбідного з метаболічним синдромом (МС), які приймали кверцетин (квертин) на тлі традиційної терапії та загальноприйнятих лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення. 2 група – група порівняння (n=63) – хворі на УН, коморбідного з МС, які приймали традиційну терапію та загальноприйняті лікарські засоби, що корегують метаболічні порушення. 3 група – контрольна група хворих (n=59) на УН приймали традиційну терапію. За нормальні показники були прийняті дані отримані у 41 здорових осіб (донори).

Дослідження показали, що на початку лікування рівень креатиніну та сечовини сироватки крові достовірно зростав у хворих групи порівняння та в основній групі порівняно з контролем. У хворих основної групи рівень цих показників достовірно знижувався через 3-6 місяців спостереження, а швидкість клубочкової фільтрації достовірно підвищувалась, що вказувало на ефективність диференційованого застосування уриколітичної та урикостатичної терапії, лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення, на тлі кверцетину. Водночас експериментальними дослідженнями (Gibson et al., 2010) доведено, що кверцетин є інгібітором фермента

ксантинооксидази, який перетворює ксантин в сечову кислоту (СК). Одночасно цей засіб володіє мембраностабілізуючими якостями на стінку гемокапілярів та попереджує мікротромбози в них, що сприяє покращенню гемомікроциркуляції в органах. Позитивні впливи на патологічні процеси, які виникають при УН та МС спонукали до вибору саме цього медикаментозного засобу для лікування – кверцетину, для покращення функціональних здібностей нирок та метаболічних процесів.

Рівень СК у сироватці крові та сечі збільшувався на початку лікування у хворих контрольної групи. А найбільш суттєве підвищення кінцевого метаболіту пуринового обміну спостерігалось у хворих групи порівняння та основної групи, що свідчило про значні метаболічні порушення пуринового обміну. Рівень СК у сироватці крові та сечі знижувався достовірно через 3-6 місяців спостереження.

Про значні порушення пуринового обміну на початку лікування хворих вказувало також достовірне збільшення активності ксантинооксидази у хворих основної групи. Вміст лимонної кислоти крові в циклі трикарбонових кислот (ЦТК) збільшувався також у хворих основної групи та групи порівняння. Підвищення вмісту глутаміну крові всіх груп хворих на УН до лікування не мало суттєвих відмінностей.

Активність ксантинооксидази у хворих основної групи знижувалася через 14 діб та 3-6 місяців лікування. Покращенню стану пуринового обміну сприяло також суттєве зниження через 3-6 місяців проміжних субстратів циклу Кребса лимонної кислоти та амінокислотного обміну глутаміну.

В групі хворих, які приймали кверцетин, упродовж лікування спостерігалось зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та підвищення вмісту холестерину високої щільності, порівняно з хворими групи порівняння. Одночасно нормалізувався вуглеводний обмін, рівень глюкози крові істотніше знижувався в основній групі хворих.

У хворих групи порівняння упродовж лікування достовірно знижувалися показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та перекисного окиснення білків (ПОБ), а також суттєво відновлювався ендогенний антиоксидант α -токоферол. Застосування в базисній терапії кверцетину сприяло більш значному пригніченню

процесів ПОЛ та окиснювальної модифікації білків (ОМБ), а також більш суттєвому відновленню антиоксидантної системи (АОС).

У хворих основної групи, які приймали кверцетин, спостерігалось зниження у сироватці крові рівня каменеутворюючих речовин – фосфору неорганічного, калію та натрію, нормалізація вмісту кальцію іонізованого.

Водночас у сечі хворих достовірно знижувався рівень кальцію іонізованого, фосфору неорганічного, натрію та калію. За такої умови підвищувався рівень інгібітора кристалізації – магнію як у сироватці крові, так і у сечі. Застосування кверцетину сприяло зменшенню екскреції каменеутворюючих сполук, які є факторами прогнозування та рецидиву каменів сечових шляхів, а також підвищенню рівня інгібітора кристалізації магнію, що покращувало ефективність лікування та зменшувало частоту каменеутворювання (КУ).

Показники специфічного вісконсінського (WISQOL) опитувальника «Життя з сечокам'яною хворобою» вказували на більш істотну ефективність кверцетину у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння, підтверджуючи важливість оцінки функціонального стану нирок та метаболічних процесів.

Метод медикаментозного лікування, оснований на виборі лікарських засобів в залежності від превалювання того чи іншого синдрому, дозволив підвищити ефективність фармакотерапії, допомагав знизити рецидивування КУ, покращити стан пуринового, ліпідного, вуглеводного обміну, екскрецію каменеутворюючих сполук та підвищити рівень інгібіторів кристалізації, зменшити ризики розвитку серцево-судинних ускладнень, порушень метаболізму та значно покращити якість життя пацієнтів.

Наукова новизна отриманих результатів. Обґрунтовані особливості порушення пуринового обміну у хворих на УН, коморбідного з МС на основі дослідження змін активності ксантинооксидази, порушень ЦТК (лимонна кислота крові) та амінокислотного обміну (глутамін крові) як прекурсорів утворення СК і визначено їх взаємозв'язок із порушенням пуринового обміну та з рівнем кислотності сечі. Доведено, що у хворих на УН, коморбідного з МС протягом лікування кверцетином виникає зменшення екскреції каменеутворюючих сполук, які є

факторами прогнозування та рецидиву каменів сечових шляхів. Визначено, що застосування кверцетину у хворих на УН, коморбідного з МС, порівняно з традиційною терапією, підвищує рівень інгібіторів кристалізації, що покращує ефективність лікування та зменшує частоту рецидивів КУ. Проведено порівняльне комплексне співставлення показників функціонального стану нирок, пуринового, ліпідного, вуглеводного, електролітного обміну, процесів ПОЛ та ОМБ, показників якості життя по опитувальнику WISQOL у хворих на УН та УН, коморбідного з МС. Показана роль активації ОМБ та процесів ПОЛ і значення корекції їх в лікуванні хворих на УН, коморбідного з МС. Встановлено, що для літолізу каменів із СК та зменшення частоти їх рецидивування доцільно призначати диференційовану уриколітичну та урикостатичну терапію у хворих на УН, коморбідного з МС з призначенням кверцетину, що корегує метаболічні порушення та покращує стан пуринового обміну та інгібіторів кристалізації сечі.

Практичне значення отриманих результатів. По результатам роботи розроблено комплексне медикаментозне лікування хворих на УН, коморбідного з метаболічними порушеннями в залежності від рівня СК у крові та сечі та екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації.

Розроблено метод медикаментозного лікування у хворих на УН при МС.

Запропоновано для практичного застосування кверцетин, який інгібує ксантинооксидазу, покращує мікроциркуляцію за рахунок попередження мікротромбозів, володіє антиоксидантними, нефропротекторними, гіполіпідемічними, гіпоглікемічними, антигіпертензивними ефектами, нормалізує функціональний стан нирок, зменшує екскрецію каменеутворюючих сполук, частоту рецидивів КУ та збільшуючий рівень інгібіторів кристалізації у хворих на УН, коморбідного з МС.

Втілено в практику визначення рівня лимонної кислоти та глютаміну, як проміжних з'єднань (сполук) ЦТК і прекурсорів СК, та активності ксантинооксидази для покращення діагностики порушень пуринового обміну у хворих на УН, коморбідного з МС.

Запропоновані доступні біохімічні (визначення показників функціонального стану нирок, пуринового, ліпідного, вуглеводного обміну та компонентів ОМБ, ПОЛ та АОС) та анамнестичні (показники якості життя) тести для практичного застосування їх з метою диференційованого вибору лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення.

Визначені критерії ефективності та безпеки, принципи застосування кверцетину, дані практичні рекомендації в комплексній терапії у хворих на УН, коморбідного з МС.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 29 наукових праць, із них: 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 4 статті у зарубіжних журналах, 1 стаття у нефаховому виданні, 18 публікацій у матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, уратний нефролітіаз, метаболічний синдром, кверцетин, ожиріння, цукровий діабет, гіперурикемія, нирка, сечова кислота, оксидативний стрес, післонефрит, літотрипсія, перкутанна нефролітотрипсія, пошкодження нирок, якість життя.

SUMMARY

S.I. Bilai. Improvement of diagnosis and treatment of urate nephrolithiasis comorbid with metabolic syndrome. – Qualification scientific research, manuscript copyright.

Thesis for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 “Medicine” (22 – Health Care). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2023.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2023.

The work was accomplished at the Department of Urology of the Zaporizhzhia State Medical University during 2018-2022.

Clinical and laboratory data of 183 patients were employed as the material for the study. Groups of patients were divided depending on the nature of drug treatment into main and control groups. The 1 main group of patients (n=61) with urate nephrolithiasis (UN), comorbid with metabolic syndrome (MS), took traditional therapy and usual drugs that correct metabolic disorders, against the background of quercetin (quertin). The 2 comparison group comprised patients with UN, comorbid with MS (n=63), who took traditional therapy and usual drugs that correct metabolic disorders. The 3 control group of patients (n=59) with UN received traditional therapy. The data obtained from 41 healthy individuals (donors) were taken for normal.

Studies have shown that at the initial stage of treatment, the level of creatinine and urea increased most significantly in patients of the comparison group and the main group. In patients of the main group, the level of these indicators decreased most significantly after 3-6 months of follow-up, and the level of glomerular filtration rate increased most clearly, which indicated the effectiveness of differentiated use of uricolytic and uricostatic therapy, drugs that correct metabolic disorders, against the background of quercetin. At the same time, experimental studies (Gibson et al., 2010) proved that quercetin is an inhibitor of the xanthine oxidase enzyme, which converts xanthine into uric acid (UA). Simultaneously, this agent has membrane-stabilizing properties on the hemocapillaries walls and prevents microthrombosis in them, which contributes to the improvement of hemomicrocirculation

in organs. The positive effects on the pathological processes occurring in UN with MS led to the choice of the drug for treatment – quercetin, to improve the functional abilities of the kidneys and metabolic processes.

The level of UA in blood serum and urine increased at the beginning of treatment in the control group patients with UN. A more significant increase in the final metabolite of purine metabolism was observed in patients with UN comorbid with MS, which indicated significant metabolic disorders. The greatest effectiveness of treatment was observed in patients of the main group. The level of UA in blood serum and urine decreased remarkably after 3-6 months of follow-up.

A significant increase in the activity of xanthine oxidase, most significantly in patients of the main group, also indicated remarkable disturbances in purine metabolism at the beginning of the treatment. The content of citric acid in the blood in the tricarboxylic acid (TCA) cycle increased even more significantly in patients of the comparison group and the main group. The increase in glutamine content in patients of the control group, the comparison group, and the main group at the beginning of treatment was the same.

The activity of xanthine oxidase decreased significantly after 14 days and 1.5-6 months of treatment. Purine metabolism was also corrected by a significant reduction of Krebs cycle substrates of citric acid and amino acid metabolism of glutamine after 1.5-6 months.

During treatment, the group of quercetin-taking patients demonstrated a more pronounced decrease in the level of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol and an increase in the content of high-density cholesterol than the patients of the comparison group who took only basic therapy. The glucose level also significantly decreased in the main group of patients. At the same time, the carbohydrate metabolism normalized, and the blood glucose level decreased more significantly in the main group of patients.

In the patients of the comparison group, during treatment, the indicators of lipid peroxidation (LPO) and protein peroxidation (PPO) probably decreased, and the endogenous antioxidant α -tocopherol were significantly restored. The addition of quercetin to the basic therapy contributed to a more significant inhibition of LPO and oxidative

modification of proteins (OMP) processes, as well as a more significant restoration of the antioxidant system (AOS).

In quercetin-taking patients with UN comorbid with MS, a decrease in the level of inorganic phosphorus, potassium and sodium in the blood serum, and a normalization of the content of ionized calcium were observed.

Simultaneously, the level of ionized calcium, inorganic phosphorus, sodium and potassium probably decreased in the urine of patients. Under this condition, the level of magnesium in both blood serum and urine increased. Quercetin intake contributed to a decrease in the excretion of stone-forming compounds, which are factors for the prediction and recurrence of urinary tract stones, as well as an increase in the level of magnesium crystallization inhibitor, which improved the effectiveness of treatment and reduced the frequency of stone formation (SF).

Indicators of the specific Wisconsin questionnaire "Life with kidney stone disease" marked a more significant effect of quercetin in patients of the main group in contrast to patients of the comparison group, confirming the importance of assessing the functional state of the kidneys and metabolic processes.

The method of treatment is based on the choice of drugs dictated by the prevalence of one or another syndrome; it helped to reduce the recurrence of SF, the risks of developing UN, cardiovascular complications, and metabolic disorders. It also significantly improved the patients' quality of life.

Scientific novelty of the obtained results. The thesis substantiates the peculiarities of purine metabolism disorders in patients with UN comorbid with MS based on the study of changes in xanthine oxidase activity, disorders of the TCA (blood citric acid), and amino acid metabolism (blood glutamine) as precursors of UA, and their relationship with purine metabolism disorder is determined and with the level of urine acidity. The author proves that during treatment with quercetin, the excretion of stone-forming compounds in patients with UN comorbid with MS decreases, which is a factor for predicting and recurrence of urinary tract stones. It was determined that the use of quercetin in patients with UN comorbid with MS, compared to traditional therapy, increases the level of crystallization inhibitors, which improves the effectiveness of treatment and reduces the frequency of UN relapses. A

comparative comprehensive study of indicators of the functional state of the kidneys, purine, lipid, carbohydrate, electrolyte metabolism, processes of lipid peroxidation (LPO) and AUAB, indicators of quality of life according to the WISQOL questionnaire in patients with UN and UN comorbid with MS was performed. The role of activation of AUAB and LPO processes and the value of their correction in the treatment of patients with UN comorbid with MS is demonstrated. It has been established that for the litholysis of stones from UA and reduction of the frequency of their recurrence, it is advisable to prescribe differentiated uricolytic and uricostatic therapy in patients with UN comorbid with MS with the prescription of quercetin bioflavonoid that corrects metabolic disorders and improves the state of purine metabolism and inhibitors of urine crystallization.

The practical significance of the obtained results. Based on the results of the work, a complex medical treatment for patients with UN comorbid with metabolic disorders was developed depending on the level of UA in blood and urine, and the excretion of stone-forming compounds and crystallization inhibitors.

A method medical of treatment has been developed for patients with UN with MS.

It is suggested to use quercetin which inhibits xanthine oxidase, improves microcirculation due to the prevention of microthrombosis, has antioxidant, nephroprotective, hypolipidemic, hypoglycemic, antihypertensive effects, normalizes the functional state of the kidneys, reduces the excretion of stone-forming compounds, the frequency of SF relapses, and increase the level of crystallization inhibitors in patients with UN comorbid with MS.

The determination of the level of citric acid and glutamine as intermediate compounds of TCA and UA precursors, and xanthine oxidase activity has been put into practice to improve the diagnosis of disorders of purine metabolism in patients with UN comorbid with MS.

Available biochemical (determination of indicators of the functional state of kidneys, purine, lipid, carbohydrate metabolism and components of AUAB, LOP and AOS) and anamnestic (indicators of quality of life) tests are proposed for launch into practice for the purpose of differentiated selection of drugs that correct metabolic disorders.

Efficacy and safety criteria, principles of quercetin use, practical recommendations in complex therapy for patients with UN comorbid with MS have been defined.

Publications. Based on the materials of the thesis, 29 scientific publications were made, including: 6 articles in specialized journals recommended by the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 articles in foreign journals, 1 article in a non-specialized journal, 18 publications in the proceedings of domestic and international scientific and practical conferences.

Key words: kidney stone disease, urate nephrolithiasis, metabolic syndrome, quercetin, obesity, diabetes, hyperuricemia, kidney, uric acid, oxidative stress, pyelonephritis, lithotripsy, percutaneous nephrolithotripsy, kidney damage, quality of life.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Білай С.І., Довбиш М.А. Дослідження функціонального стану нирок та показників метаболічних порушень у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип. 3 (152). С. 70-76. DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-70-76. (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

2. Білай С.І., Довбиш М.А., Міщенко О.М, Довбиш І.М. Стан пуринового обміну у хворих на уратних нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. Урологія. 2020. Т.24, №1. С.11-19. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-5279.24.1.2020.199490>. (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

3. Bilay S.I. Correction of protein oxidative modification with quertine in patients with uronephrolithiasis comorbid with metabolic syndrome. Фітотерапія. Часопис. 2021. №3. С. 4-10. DOI:10.33617/2522-9680-2021-3-4.

4. Білай С.І. Використання опитувальника SF-36 в оцінці якості життя у пацієнтів із уратним нефролітіазом, коморбідним з метаболічним синдромом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021. №4. С. 44-50. DOI 10.11603/1811-2471.2021.v.i 4.12797.

5. Білай С.І. Оцінювання показників якості життя у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний із метаболічним синдромом. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т.15, №1 (38). С. 67-71. DOI: 10.14739/2409-2932.2022.1.244446.

6. Білай С. І. Вплив біофлавоноїдів на показники пуринового обміну та прекурсорів утворення сечової кислоти при уратному нефролітіазі та метаболічному синдромі. Фітотерапія. Часопис. 2022. №1. С. 27-32. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-1-27.

7. Білай С.І., Довбиш М.А. Стан процесів перекисного окиснення ліпідів у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *Znanstvena misel journal*. 2019. Vol.1, №34. P. 58-64. (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

8. Білай С.І., Довбиш М.А. Дослідження ефективності квертину у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *Osterreichishes Multiscience Journal*. 2021. Vol.1, №39. P. 27-38. (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

9. Білай С.І., Довбиш М.А. Можливості корекції пуринового та електролітного обміну у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *International independent scientific journal*. 2021. Vol.1, №25. P. 14-20. (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

10. Bilay S.I., Dovbysh M.A. Influence of quertine on the free radical lipid peroxidation in patients with uronephrolithiasis comorbid with metabolic syndrome. *Colloqwiium –journal*. 2021. Vol.1, №11(98). P. 4-9. (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

11. Bilai S.I., Dovbysh M.A., Mishenko O.M., Dovbysh I.M. Effect of quertine on electrolyte metabolism indicators in patients with urate nephrolithiasis comorbid with metabolic syndrome. *Урологія*. 2022. Т.26, №1. С. 27-32. DOI: 10.26641/2307-5279.26.1.2022.260489 (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

12. Довбиш М.А., Білай С.І. Взаємозв'язок уратного нефролітіазу та абдомінального ожиріння в клінічній практиці. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. (14-15 берез. 2019 р.) у 2-х т. Х.: НФаУ, 2019. Т.2. С. 87. (Здобувачем виконано

відбір хворих, статистичний аналіз отриманих результатів, написання та оформлення тез).

13. Білай С.І., Довбиш М.А. Гіперурикемія та гіперурикурія у хворих на уратний нефролітіаз при метаболічному синдромі. Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини: тези за матеріалами Всеукр. наук.-практ. конф. м. Запоріжжя, 21-22 берез. 2019 р. Запоріжжя, 2019. С. 8-9. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих результатів, написання та оформлення тез).

14. Білай С.І. Стан пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз з метаболічним синдромом. Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (Запорізький державний медичний університет, м. Запоржжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. С. 34.

15. Білай С.І. Патогенний зв'язок порушень пуринового обміну при уратному нефролітіазі коморбідному з метаболічним синдромом. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: тези доп. І наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю (15 трав. 2019 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2019. С. 46.

16. Білай С.І., Довбиш М.А. Досвід медикаментозного лікування пацієнтів з уратним нефролітіазом при метаболічному синдромі. Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів присвяченої Дню науки, 23 трав. 2019 р./ Ред. рада Г.Д. Фадєєнко (голова) та ін.; НАМН України та ін. Х., 2019. С. 5. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

17. Білай С.І. Вплив квертину на стан ліпідного обміну у хворих уратним нефролітіазом коморбідним з метаболічним синдромом. Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т.2. С. 241-242.

18. Білай С.І. Стан процесів вільнорадикального окислення ліпідів у хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом протягом комплексної терапії. Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини: матеріали X Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів з клініч. фармакології, м. Вінниця, 7-8 листоп. 2019 р. Вінниця, 2019. С. 32-34.

19. Білай С.І., Довбиш М.А. Нанотехнології в урології: сучасний стан та перспективи розвитку. Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині: матеріали IV Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17 квіт. 2020 р., Харків: НФаУ, 2020. С. 15. (Здобувачем виконано аналіз літературних джерел, написання та оформлення тез).

20. Білай С.І., Довбиш М.А. Вплив квертину на функціональний стан нирок та метаболізм при уратному нефролітіазі, коморбідному з метаболічним синдромом. Сучасні методи діагностики та лікування в урології: наук.-практ. конф., м. Дніпро, 22-23 жовт. 2020 р., Дніпро, 2020. С. 236. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

21. Білай С.І., Довбиш М.А. Вплив квертину на пуриновий обмін у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. Ліки –людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів: матеріали V міжнар. дист. наук.-практ. конф., м. Харків, 2021 р. Харків, 2021. С. 238. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

22. Білай С.І. Дослідження фармакодинамічних ефектів квертину при сечокам'яній хворобі, асоційованій з метаболічними розладами. XXV міжнар. мед. конгрес студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 12-14 квіт. 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 116.

23. Білай С.І. Вплив квертину на процеси окисної модифікації білків при уратному нефролітіазі, коморбідному з метаболічним синдромом. Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя, 2021 р. Запоріжжя, 2021. С. 124-125.

24. Білай С.І., Довбиш М.А. Патогенетичні особливості сечокам'яної хвороби, коморбідної з метаболічним синдромом. Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині: матеріали V Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23 квіт. 2021 р., Харків, 2021. С. 18 (Здобувачем виконано аналіз літературних джерел, написання та оформлення тез).

25. Білай С.І. Корекція квертином процесів перекисного окиснення ліпідів при уратному нефролітіазі, коморбідного з метаболічним синдромом. Наукові дослідження та інновації в медицині: Актуальні питання, відкриття та досягнення: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21 трав. 2021р., Харків, 2021. С. 8.

26. Білай С.І., Красько М.П. Роль ксантиноксидази як біомаркера порушень пуринового обміну. Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину: матеріали XI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 12-13 листоп. 2021 р., Вінниця, 2021, С. 103-104. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

27. Білай С.І. Вплив квертину на показники електролітного складу та екскреції каменеутворюючих сполук хворих на уратний нефролітіаз коморбідного з метаболічним синдромом. Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022: зб. тез доп. Всеукраїнської наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Запоріжжя. 4 лют. 2022 р. Запоріжжя, 2022. С. 27.

28. Білай С.І. Корекція квертином показників інгібіторів кристалізації при уратному нефролітіазі та метаболічному синдромі. Перший крок в науку 2022: тези доп. XVIII Наук. конф. студентів та молодих вчених. м. Вінниця, 7-9 квіт. 2022 р. Вінниця, 2022. С. 388-389.

29. Білай С.І. Дослідження біомаркерів пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. XVI міжнар. мед. конгрес студентів і молодих вчених, м. Тернопіль, 13-15 квіт. 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 87-88.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	32
1.1 Етіопатогенез сечокам'яної хвороби. Особливості уратного нефролітіазу	32
1.2 Діагностика та лікування сечокам'яної хвороби	37
1.3 Коморбідність уратного нефролітіазу з метаболічним синдромом. Особливості діагностики і лікування та застосування біофлавоноїдів	40
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1 Характеристика обстежених пацієнтів	55
2.2 Методи дослідження	61
2.3 Методи статистичного аналізу	64
РОЗДІЛ 3 СТАН НИРОК І ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА УРАТНИЙ НЕФРОЛІТІАЗ ТА УРАТНИЙ НЕФРОЛІТІАЗ, КОМОРБІДНИЙ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ПРОТЯГОМ ТРАДИЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ	65
3.1. Функціональний стан нирок та біохімічні показники у хворих на уратний нефролітіаз протягом традиційної терапії	65
3.1.1 Показники функціонального стану нирок	65
3.1.2 Динаміка показників пуринового обміну та прекурсорів сечової кислоти	68
3.1.3 Показники ліпідного та вуглеводного обміну	71
3.1.4 Стан перекисного окиснення ліпідів та окислювальної модифікації білків	72
3.1.5 Показники екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації	74
3.2 Функціональний стан нирок та показників метаболічних порушень у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом	76
3.2.1 Функціональний стан нирок	76
3.2.2 Стан метаболічних процесів	78
3.2.3 Стан ліпідного та вуглеводного обміну	80

3.2.4 Показники вільнорадикального окиснення ліпідів та перекисного окиснення білків	82
3.2.5 Показники інгібіторів кристалізації та екскреції каменеутворюючих сполук	83
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КВЕРЦЕТИНУ У ХВОРИХ НА УРАТНИЙ НЕФРОЛІТІАЗ, КОМОРБІДНИЙ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ	88
4.1 Функціональний стан нирок та їх гемодинаміка при застосуванні біофлавоноїдів	88
4.2 Стан пуринового обміну при застосуванні кверцетину у пацієнтів на уратний нефролітаз, коморбідний з метаболічним синдромом	91
4.3 Показники ліпідного та вуглеводного обміну при застосуванні кверцетину у хворих на уратний нефролітаз, коморбідний з метаболічним синдромом	92
4.4 Показники процесів перекисного окиснення ліпідів і білків та антиоксидантної системи	94
4.5 Показники екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації у пацієнтів на уратний нефролітаз, коморбідний з метаболічним синдромом основної групи	96
РОЗДІЛ 5 ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПРИНЦИПИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА УРАТНИЙ НЕФРОЛІТІАЗ, КОМОРБІДНИЙ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ	100
5.1 Функціональний стан та гемодинаміка нирок	100
5.2 Стан метаболічних процесів	107
5.2.1 Показники пуринового обміну та прекурсорів сечової кислоти у хворих на уратний нефролітаз, коморбідний з метаболічним синдромом протягом лікування	107
5.2.2 Показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на уратний нефролітаз, коморбідний з метаболічним синдромом протягом комплексної терапії	111
5.3 Стан перекисного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків	114
5.4 Показники екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації у хворих на уратний нефролітаз	117

5.5 Оцінка показників якості життя у хворих на уратний нефролітіаз	122
5.6 Особливості перебігу та метод медикаментозного лікування хворих на уратний нефролітіаз при метаболічному синдромі	124
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	134
ВИСНОВКИ	151
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	155
ДОДАТОК А Акти впровадження	177
ДОДАТОК Б Список опублікованих праць за темою дисертації	190
ДОДАТОК В Відомості про апробацію результатів дисертації	195

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

АФК	– активні форми кисню
АОЗ	– антиоксидантний захист
АОС	– антиоксидантна система
АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
ВЖ	– вплив на життєву активність
ВЗ	– вплив на здоров'я
ГУ	– гіперурикемія
ГГФРТ	– гіпоксантингунінфосфорибозил-трансфераза
ГР	– глутатіонредуктаза
ДЛТ	– дистанційна літотрипсія
ДУХЛ	– дистанційна ударно-хвильова літотрипсія
С/Д (S/D)	– діастолічний індекс
ДК	– дієнові кон'югати
ЕВ	– емоціональний вплив
ЗХС	– загальний холестерин
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР (ІR)	– індекс резистентності
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КУ	– каменеутворення, каменеутворювання
КЛТ	– контактна літотрипсія
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
МС	– метаболічний синдром
НПЗЗ	– нестероїдний протизапальний засіб
ОМБ	– окиснювальна модифікація білків, окиснювально модифіковані білки
ОЖ	– окружність живота
ОС	– оксидативний, окисний стрес

ПОБ	– перекисне окиснення білків
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
ПНЛ	– перкутанна нефролітотрипсія
ПІ (PI)	– пульсаційний індекс
СК	– сечова кислота
СКХ	– сечокам'яна хвороба
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ССУ	– серцево-судинні ускладнення
СВ	– соціальний вплив
ТБК-АП	– тіобарбутової кислоти активні продукти
ТГ	– тригліцериди
ТК	– трієнові кон'юганти
УЗД	– ультразвукове дослідження
УН	– уратний нефролітіаз
УРС	– уретерореноскопія
ФРПФ	– фосфорибозилпірофосфат
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	– холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХІА	– холестериновий індекс атерогенності
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЦТК	– цикл трикарбонових кислот
ЦД	– цукровий діабет
ЧБС	– чашково-балійна система
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
α -ТФ	– α -токоферол
β -ЛП	– β -ліпопротеїди
HbA1C	– глікозований гемоглобін
WISQOL	– Wisconsin stone-QOL

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Сечокам'яна хвороба (СКХ), яку називають нефролітіаз або уролітіаз, є одним з найбільш поширених і частих захворювань у світі, розвиваючись найчастіше в осіб працездатного віку [1, 2]. Кількість хворих коливається від 5 до 10% (в залежності від географії місця проживання), причому в Європі щорічно захворюють близько 2000 чоловік на 1 млн жителів (тобто близько 0,1-0,4% загальної кількості населення) [1, 3]. Уролітіазом страждає 9,6% населення планети, а серед всіх хвороб урологічного профілю СКХ сягає 40%, при цьому більшість пацієнтів знаходяться в працездатному віці від 30 до 60 років, причому чоловіки хворіють у 2-3 рази частіше за жінок [4]. Розповсюдженість уролітіазу в Україні у 2017 році складала 566,4 хворих на 100 000 населення, а у осіб старшого віку 1111,7 на 100 000 населення. Частота рецидивів утворення каменів сягає до 60% [4].

СКХ – це захворювання обміну речовин, викликане різними ендогенними і/або екзогенними причинами (включаючи спадковий характер) [5, 6] і характеризується наявністю каменю (ів) в нирках і сечових шляхах та має схильність до рецидивів і нерідко важкого перебігу [7, 8].

Майже 25% випадків по хімічному складу камені сечових шляхів складаються із сечової кислоти (СК) [9]. До того ж захворюваність уратним нефролітіазом (УН) в останні роки має тенденцію до збільшення з 5-10% в 50-і роки до 20-30% в даний час. Провідну роль у розвитку УН відіграє порушення пуринового обміну у вигляді гіперурикемії (ГУ) та гіперурикурії [10].

Подібно уролітіазу, поширеність метаболічного синдрому (МС) зростає і в сучасному суспільстві на нього страждають до 39% дорослого населення планети, а у осіб старше 60 років частота його виявляється у 42-43,5% [11, 12]. До МС відносять згідно критеріїв Міжнародної діабетологічної федерації (IDF) 2005 року, наявність центрального типу ожиріння поєданого з двома із чотирьох наступних факторів: підвищення рівня тригліцеридів (ТГ), зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), підвищення рівня глюкози, включаючи

інсулінорезистентність, та артеріальну гіпертензію (АГ). Хворі з МС мають удвічі збільшений ризик розвитку каменеутворення (КУ). При наявності всіх компонентів МС частота виявлення каменів сягає 50% [12].

Найважливішим фактором, який сполучає СКХ і серцево-судинні захворювання (ССЗ) з МС є двонаправленість метаболічних реакцій, пов'язану з цими порушеннями [13, 14]. До даних факторів належать: середовище для формування каменю, літогенні властивості сечі, фактори навколишнього середовища (дієта), а також оксидативний стрес (ОС), запальні зміни і молекулярні дисфункції, які загально впливають на метаболічний обмін і зміни речовин в сечі, що піддаються аналізу [15].

Слід зазначити, що пацієнти з МС мають підвищений ризик розвитку СКХ із зазначенням, що його слід оцінювати як системний розлад. З урахуванням компонентів МС, включаючи ожиріння, наявність цукрового діабету (ЦД) або гіпертензії, можливість розвитку СКХ з'являється з наявністю гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії і високого рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [16, 17]. ГУ дуже часто асоціюється з абдомінальним ожирінням, яке в останні роки розглядається в якості складової МС, що обумовлено здатністю інсуліну сповільнювати кліренс СК в проксимальних каналцях нирок. У кожного другого хворого на СКХ визначається МС, що супроводжується вираженими порушеннями обміну літогенних речовин та інгібіторів кристалізації, що призводять до гіперурикурії [18]. Підвищення частоти виявлення уратних конкрементів також відзначається при МС – 34%, ЦД 2 типу – 36% і подагрі - 52,2%. Водночас виявлено чіткий взаємозв'язок між частотою розвитку УН і надмірною масою тіла [19]. За такої умови УН є єдиною формою СКХ, при якій можлива консервативна літолітична терапія, яка дозволяє уникати оперативного лікування [20].

Сучасними дослідженнями доведено, що концентрація СК у крові достовірно корелює з ризиком розвитку МС, а також з вираженістю ожиріння, гіперінсулінемії, гіпертригліцеридемії та гіперглікемії. Установлено зростання розвитку інсулінорезистентності при наростанні рівня СК сироватки крові [21].

Важливим підходом для стійкої й ефективної фармакотерапевтичної дії в лікуванні СКХ, коморбідної з МС є застосування препаратів з антиоксидантними, мембраностабілізуючими, протизапальними, кардіопротекторними, репаративними, гепатопротекторними, антидіабетичними, антиатеросклеротичними, нефропротекторними, метаболітотропними, імуномодулюючими, діуретичними, спазмолітичними властивостями. Одним з перспективних препаратів, що володіють вказаними властивостями є кверцетин [22, 23].

Таким чином, у хворих на УН головною каменеутворюючою субстанцією є СК, рівень ГУ та гіперурикурії зростає у хворих з МС і тісно пов'язаний з даною патологією. Рівень СК в крові та сечі, коморбідний з комплексом критеріїв, що характерні для МС. У зв'язку з цим, діагностика і корекція лікування УН, поєднаного з МС є актуальним питанням в урології, необхідною умовою та важливим розділом алгоритму метафілактики СКХ. Метафілактика уролітіазу, доповнена в комплексному лікуванні абдомінального ожиріння, гіперглікемії, дисліпідемії та АГ, дозволить підвищити ефективність загальноприйнятого протирецидивного лікування СКХ і знизити частоту повторного КУ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана згідно плану НДР Запорізького державного медичного університету МОЗ України (номер державної реєстрації 0118U007137) і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри урології на тему: «Діагностичне та прогностичне значення лабораторних методів дослідження біологічних середовищ при травматичних пошкодженнях нирки і пошкоджень внаслідок обструкції верхніх сечових шляхів та їх лікування». В межах зазначеної теми дисертантом особисто проведено підбір, комплексне клініко-лабораторне обстеження, динамічне спостереження та лікування хворих на УН, коморбідного з МС.

Мета дослідження: удосконалення діагностики та комплексного лікування хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом шляхом визначення особливостей порушення пуринового обміну та розробки методу медикаментозного лікування.

Завдання дослідження:

1. Встановити діагностичне значення та особливості порушення пуринового обміну та прекурсорів сечової кислоти у хворих на уратний нефролітаз, коморбідний з метаболічним синдромом.

2. Визначити характер функціональних змін нирок при порушенні пуринового обміну у хворих на уратний нефролітаз, коморбідний з метаболічним синдромом та показників метаболічних порушень протягом комплексної терапії із застосуванням біофлавоноїда кверцетину.

3. Вивчити характер екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації у хворих на уратний нефролітаз, асоційованому з метаболічним синдромом на тлі порушеного пуринового обміну протягом використання біофлавоноїда кверцетину.

4. Встановити ефективність застосування кверцетину у хворих на уратний нефролітаз, коморбідного з метаболічним синдромом.

5. Розробити метод медикаментозного лікування у хворих на уратний нефролітаз при метаболічному синдромі.

Об'єкт дослідження: уратний нефролітаз, метаболічний синдром, метаболічні порушення.

Предмет дослідження: стан обміну сечової кислоти, інгібітори кристалізації, показники екскреції каменеутворюючих сполук, показники метаболічних порушень у хворих на уратний нефролітаз при метаболічному синдромі та способи їх корекції.

Методи дослідження: анамнестичні – показники якості життя (по опитувальнику Wisconsin stone – QOL (WISQOL)), болі у попереку, ниркова колька, лейкоцитурія, загострення пієлонефриту, локалізація, зовнішній вигляд та розміри каменів, пієлоектазія, анамнез хвороби та життя, спадковий, алергологічний та медикаментозний; клініко-лабораторні – загальний аналіз крові та сечі, пальпація, огляд, аускультация, вимірювання окружності живота (ОЖ), росту, маси тіла, індекса маси тіла (ІМТ); інструментальні – ультразвукове дослідження (УЗД) нирок, доплерографія, рентгенологічне дослідження нирок (оглядова та екскреторна урографія), радіоізотопна ренографія; біохімічні – показники функціонального стану

нирок (креатинін, сечовина у сироватці крові, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)), показники пуринового обміну (СК у сироватці крові та сечі, активність ксантинооксидази у сироватці крові) та прекурсорів утворення СК (лимонна кислота, глутамін у сироватці крові), показники інгібіторів кристалізації (магній у сечі та сироватці крові) та екскреції каменеутворюючих сполук (фосфор неорганічний, кальцій іонізований, натрій, калій у сечі та сироватці крові, рН-метрія сечі, добовий діурез), показники ліпідного обміну (ТГ, загального холестерину (ЗХС), β -ліпопротеїдів (β -ЛП), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ХС ЛПВЩ, холестеринного індексу атерогенності (ХІА)) та вільнорадикального окиснення ліпідів (тіобарбітурової кислоти активні продукти (ТБК- АП), дієнові кон'югати (ДК), трієнові кон'югати (ТК), α -токоферол (α -ТФ), глутатіонредуктаза (ГР)), окислювальної модифікації білків (ОМБ), показники вуглеводного обміну (глюкоза у сироватці крові, глікозований гемоглобін (HbA1c)), високоефективна рідинна хроматомаспектрометрія (визначення складу каменів).

Наукова новизна отриманих результатів

Обґрунтовані особливості порушення пуринового обміну у хворих на УН, коморбідного з МС на підставі дослідження змін активності ксантинооксидази, порушень циклу трикарбонових кислот (ЦТК) (лимонна кислота крові) та амінокислотного обміну (глутамін крові) як прекурсорів утворення СК і визначено їх взаємозв'язок із порушенням пуринового обміну та з рівнем кислотності сечі. Доведено, що у хворих на УН, коморбідного з МС протягом лікування кверцетином виникає зменшення екскреції каменеутворюючих сполук, які є факторами прогнозування та рецидиву каменів сечових шляхів. Визначено, що застосування кверцетину у хворих на УН, коморбідного з МС, порівняно з традиційною терапією, підвищує рівень інгібіторів кристалізації, що покращує ефективність лікування та зменшує частоту рецидивів КУ. Проведено порівняльне комплексне співставлення показників функціонального стану нирок, пуринового, ліпідного, вуглеводного, електролітного обміну, процесів ПОЛ та ОМБ, показників якості життя по опитувальнику WISQOL у хворих на УН та УН, коморбідного з МС. Показана роль

активації ОМБ та процесів ПОЛ і значення корекції їх в лікуванні хворих на УН, коморбідного з МС. Встановлено, що для літолізу каменів із СК та зменшення частоти їх рецидивування доцільно призначати диференційовану уриколітичну та урикостатичну терапію у хворих на УН, коморбідного з МС з призначенням кверцетину, що корегує метаболічні порушення та покращує стан пуринового обміну та інгібіторів кристалізації сечі.

Практичне значення отриманих результатів

По результатам роботи розроблено комплексне медикаментозне лікування хворих на УН, коморбідного з метаболічними порушеннями в залежності від рівня СК у крові та сечі та екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації.

Розроблено метод медикаментозного лікування у хворих на УН при МС.

Запропоновано для практичного застосування кверцетин, який інгібує ксантинооксидазу, покращує мікроциркуляцію за рахунок попередження мікротромбозів, володіє антиоксидантними, нефропротекторними, гіполіпідемічними, гіпоглікемічними, антигіпертензивними ефектами, нормалізує функціональний стан нирок, зменшує екскрецію каменеутворюючих сполук, частоту рецидивів КУ та збільшуючий рівень інгібіторів кристалізації у хворих на УН, коморбідного з МС.

Втілено в практику визначення, рівня лимонної кислоти та глютаміну, як проміжних з'єднань (сполук) ЦТК і прекурсорів СК, та активності ксантинооксидази для покращення діагностики порушень пуринового обміну у хворих на УН, коморбідного з МС.

Запропоновані доступні біохімічні (визначення показників функціонального стану нирок, пуринового, ліпідного, вуглеводного обміну та компонентів ОМБ, ПОЛ та АОС) та анамнестичні (показники якості життя) тести для практичного застосування їх з метою диференційованого вибору лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення.

Визначені критерії ефективності, принципи застосування кверцетину, дані практичні рекомендації в комплексній терапії у хворих на УН, коморбідного з МС.

Отримані результати випроваджено в практичну діяльність урологічного відділення №1 КНП Харківської обласної ради «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала», м. Харків, Клінічного високоспеціалізованого урологічного Центру КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова», м. Вінниця, урологічного відділення ТОВ «Вітацентр», м. Запоріжжя, урологічного відділення КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, урологічного відділення ТОВ «Клініка Мотор Січ», м. Запоріжжя.

Наукові здобутки впроваджено у науково-практичний процес кафедри урології та нейрохірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, курсу урології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, кафедри урології з судовою медициною Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, кафедри хірургії №1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету, м. Тернопіль, кафедри урології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, кафедри урології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, кафедри загальної практики – сімейної медицини, дерматовенерології з курсом психіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя.

Особистий внесок дисертанта. Дисертація представляє собою дослідження автора, що виконано самостійно. Під керівництвом наукового керівника обрано тему і розроблено план дослідження. Автором особисто виконано патентно-інформаційний пошук та аналіз наукових першоджерел за темою дисертації. Сумісно з науковим керівником розроблено тему, мету та завдання, погоджено дизайн дослідження. Дисертантом особисто проведено набір хворих, досліджено показники якості життя по опитувальнику WISQOL, анамнестичні, клініко-лабораторні методи, огляд, пальпація, аускультация, вимірювання ОЖ, росту, маси тіла, ІМТ, забір сечі, рН сечі, добовий діурез, забір крові та сечі для біохімічних та імуноферментних досліджень, що проводилися в КЗ «Запорізька центральна районна лікарня»

Запорізької районної ради, КУ «Запорізька клінічна лікарня №10», на кафедрі клінічної лабораторної діагностики, кафедрі біохімії та Навчальному медико-лаборантному центрі Запорізького державного медичного університету при безпосередній участі автора. Визначення якісного складу каменів методом високоефективної рідинної хроматомаспектрометрії проводилося на кафедрі фізколоїдної хімії Запорізького державного медичного університету при безпосередній участі дисертанта. Здобувач власноруч сформував, проаналізував та статистично опрацював базу результатів дослідження, інтерпретував їх, написав всі розділи дисертації, сформулював основні висновки та практичні рекомендації. Автором самостійно написані та підготовлені до друку статті та тези в матеріалах конференцій, виконані доповіді про результати дослідження. Дисертантом не використовувались ідеї та розробки, що належать співавторам публікацій.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на Всеукраїнських наукових форумах: 1) III Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Сучасна фармакотерапія захворювань людини та вивчення клінічних ефектів нових лікарських засобів» (Харків, 2019); 2) Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини» (Запоріжжя, 2019); 3) Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (Запоріжжя, 2019); 4) I Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної до клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 2019); 5) Науково-практичній конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (Харків, 2019); 6) Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 2019); 7) X Всеукраїнській науково-

практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини» (Вінниця, 2019); 8) IV Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині» (Харків, 2020); 9) Науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпро, 2020); 10) Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої дню науки «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення» (Харків, 2021); 11) V Міжнародній дистанційній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (Харків, 2021); 12) XXV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2021); 13) 81 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» on-line (Запоріжжя, 2021); 14) V Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині» (Харків, 2021); 15) Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення» (Харків, 2021); 16) Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (Вінниця, 2011); 17) Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» on-line (Запоріжжя, 2022); 18) XIX Науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2022» (Вінниця, 2022); 19) XXVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2022).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на засіданні фахового семінару Запорізького державного медико-фармацевтичного університету 19 квітня 2023 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 29 наукових праць, із них: 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 4 статті у зарубіжних

журналах, 1 стаття у нефарховому виданні, 18 публікацій у матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 196 сторінках машинописного тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговоренню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 198 джерел (60 кирилицею і 138 латиницею) та 3 додатків. Робота ілюстрована 2 рисунками, 49 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Етіопатогенез сечокам'яної хвороби. Особливості уратного нефролітіазу

Нефролітіаз є одним з найпоширеніших та частих захворювань в Україні і світі [8, 24, 10] і відноситься до поліетіологічних захворювань, який стабільно посідає друге місце у структурі причин смертності від урологічної патології [1, 7, 24]. Про нього відомо багато, але досі не з'ясовані всі причини утворення каменів. Дотепер відбуваються дискусії щодо проблеми етіології, патогенезу та профілактики як самого захворювання, так і його рецидивів. Уролітіаз зустрічається не менше, ніж у 2-5% населення, причому найчастіше у віці 20-50 років. За даними літератури, в індустріально розвинених країнах щорічно виявляють 1500-2000 випадків первинного КУ на 1 млн населення [25]. Поширеність СКХ в Україні посідає друге місце після інфекцій сечових шляхів серед усіх урологічних захворювань і має тенденцію до зростання [8, 26].

УН – один із видів СКХ, при якому утворюються у нирках камені, які мають у складі СК та її солі: безводна СК, дигідрат СК, урат натрію, урат амонію. УН зустрічається у 5-40 % від усіх видів СКХ. Водночас найчастіше він розвивається у віці старше 45 років, у робітників розумової праці частіше у 3 рази, ніж у осіб, які займаються фізичною роботою. За такої умови у чоловіків – у 3 рази частіше, ніж у жінок. Частота рецидивів УН сягає 60-70 % [27].

Єдиної концепції патогенезу СКХ до цих пір не існує. Розвиток захворювання пов'язаний зі складністю фізико-хімічних процесів, які відбуваються як в організмі в цілому, так і в нирках і сечовивідних шляхах. У теперішній час уролітіаз розглядають як мультиетіологічне захворювання, яке є наслідком порушення функції сечової системи, шлунково-кишкового тракту, генетичних, гормональних та метаболічних розладів [28]. Хоча в етіології СКХ велику роль відіграють «немодифіковані» фактори: статеві належність, етнічні та генетичні особливості, географічне

розташування [29], проте все більшу зацікавленість дослідників привертає значимість «модифікованих» факторів ризику СКХ: ожиріння, ЦД, МС.

Найважливішими двигунами «СКХ-буму» в нинішньому тисячолітті названі сучасний спосіб життя, харчові шкідливі звички (порушення дієти приводить до ожиріння і розвитку ЦД), нервові перенапруження і відповідні цим процесам біохімічні зміни в організмі [30, 31].

До призводячих факторів можна віднести: а) кліматичні і географічні впливи; б) соціально-побутові умови; в) професії; г) генетичні особливості (ферменто- і тубулопатії) людини [32].

Згідно з ученням класичної школи урологів, СКХ – це захворювання метаболічних порушень, викликане різними причинами, включаючи генетичні розлади, характеризується КУ у сечовивідних шляхах, виявляє схильність до рецидивування [33], часто тяжкого характеру [34]. Водночас виділяють два типи процесів КУ: а) формального генезу (кристалізаційна і колоїдна теорії (в останній основною каменю є колоїд, потім відбувається атипова кристалізація)), який передбачає порушення кількісного і якісного обміну між солями сечі; б) каузального генезу (вплив екзогенних і ендогенних факторів). До ряду речовин, що сприяють кристалізації відносять сечовину, креатинін, гіпуронову кислоту, цитрати тощо, а до порушуючих ці процеси речовин: мукопротеїди, піровиноградна кислота, колаген і ін. Важливу роль в утворенні конкрементів грає кислотність сечі (значення якої залежить від рівнів СК, кальцію, неорганічних фосфатів і т.д.) [35].

УН – це поліетіологічне захворювання, яке базується на особливостях генотипу, ендогенних та екзогенних факторах. Основними ендогенними причинами формування уратних каменів є стійка кисла рН сечі, зменшення діурезу та гіперурикозурия [36].

Основне значення у патогенезі УН стійко кислої рН сечі зазначається тим, що СК володіє слабокислотними властивостями та розчинна у слабокислому та лужному середовищах. При зниженні рН розчинність СК суттєво зменшується, що викликає кристалізацію. За такої умови при рН 6,5 кристалізація не відбувається. Якщо рН досягає 5,5, то кристалізація починається при екскреції СК 0,8 г/л. При досягненні рН

4,5 для кристалізації достатня екскреція 0,25 г/л. На відмінну від каменів з безводної СК або дигідрату СК, конкременти, що включають у своєму складі урат натрію та урат амонію, утворюються при слабокислому рН сечі [37].

У переважній більшості випадків УН порушено розвиток пуринового метаболізму. Turk C., Knoll T. Petrik A. et al. повідомляють про основні шляхи утворення СК в організмі з пуринів у їжі, при тканинному розпаді та синтетично утворених пуринів [38].

Pearle M. S., Goldfarb D. S., Assimos D. G. et al. вказують на можливі варіанти балансу СК в організмі: 1) Нормальний вміст СК у сироватці крові при її звичайній продукції та екскреції; 2) Нормальний вміст СК у сироватці крові при підвищеній продукції в печінці за рахунок посиленої екскреції нирками; 3) ГУ при підвищеній продукції СК у печінці та незмінній екскреції; 4) ГУ при підвищеній продукції СК в печінці з одночасним збільшенням її виділення нирками, що свідчить про значні порушення пуринового обміну; 5) ГУ при нормальному утворенні СК у печінці та зменшенні її екскреції внаслідок зниження функціональної здібності нирок [27].

СК є кінцевим продуктом пуринового метаболізму – складного біохімічного процесу, в якому приймають участь різноманітні ензимні системи. Пурини можуть мати наступне походження: катаболізм нуклеопротеїдів клітин організму; катаболізм нуклеопротеїдів аліментарного походження; утворення пуринів «de novo». Утворення пуринів пов'язано з ЦТК за допомогою його метаболіту альфа-кетоглутарату та далі через глутамат, глутамін. Останній є джерелом азоту, необхідного для синтезу пуринів [38].

Вважається, що в основі формування сечокислих каменів є три патофізіологічних механізмів: 1) гіперурикозурія; 2) різко кисла рН сечі; 3) низький діурез, пов'язаний з недостатнім вживанням рідини [27]. Водночас саме висока кислотність сечі рН (<5,5) вважається найбільш важливим патогенетичним фактором [39]. Навіть у відсутності ГУ низький рН (<5,5) може вести до кристалізації солей СК та утворенню уратного каменя [39].

В етіології ацидифікації сечі у хворих з сечокислим уролітіазом основну роль грають 2 фактора – зменшення екскреції іонів амонію з сечею та збільшення загальної екскреції кислот з сечею [39].

Дослідниками встановлено, що у хворих на УН зазначався високий рівень СК, зменшення вмісту лимонної кислоти, значне зниження рівня глютаміну, а також виділених натрію та калію. Вміст аміаку по відношенню до натрію та калію значно збільшено, що пов'язано з постійним ацидозом сечі [27].

Підвищений синтез СК може бути при ферментних дефектах: 1) Недолік глютамінази, яка трансформує глютамін в глютамінову кислоту та аміак. 2) Дефіцит гіпоксантингуанінфосфорибозил-трансфери (ГГФРТ), яка забезпечує перетворення пуринових основ (гіпоксантину та гуаніну) в нуклеотиди інозин- та гуанозинмонофосфат). 3) Надлишок фосфорибозилпірофосфатсинтетази (ФРПФС), яка каталізує синтез фосфорибозилпірофосфату (ФРПФ) із аденозинтрифосфату (АТФ) і рибозо-5-фосфату. 4) Гіпопродукція урікази, сприятливою переходу СК у алантоїн. 5) Гіперактивність ксантиноксидази, яка окислює гіпоксантин в ксантин та СК [38].

Як відомо, основними джерелами біосинтезу пуринових нуклеотидів є ФРПФ і глютамін, з яких утворюється інозинова кислота. Метаболізм її відбувається шляхом розщеплювання на гіпоксантин, ксантин і СК [40].

Зворотне пригнічення ФРПФ і гіпоксантину під дією ГГФРТ з утворенням інозинової кислоти і інших похідних нуклеотидів підтримує рівновагу цієї біохімічної системи. Трансформацію гіпоксантину в ксантин і потім в СК каталізує ксантиноксидаза. СК є кінцевим продуктом деградації пуринових основ. Фермент ксантиноксидаза бере безпосередню участь у синтезі СК. Індукторами активності ксантиноксидази є інтерферон і молібдати. Інтерферон зумовлює експресію генів, що кодують її синтез, а молібден активує власне фермент [40].

Останніми роками встановлено, що ксантиноксидаза та індукцибельна синтаза азоту оксиду беруть участь в утворенні супероксиду і пероксинітритів, які здатні ушкоджувати дезоксирибонуклеїнові кислоти, білкові молекули мембран клітин, потенціювати процеси клітинної малігнізації та апоптозу [41].

ГУ є біохімічним проявом, маркером некомпенсованого порушення пуринового обміну [42]. Вона може бути наслідком надходження в організм значної кількості пуринів і посиленого утворення їх *in vivo* (метаболічний шлях). Іншим механізмом її розвитку може бути зменшення ниркової секреції і кишкового уриколізу (шлях виділення). На підставі цього виділяють два основних напрямки розвитку ГУ: а) посилене вироблення СК; в) знижена екскреція СК [43].

В основі первинної ГУ лежать процеси ферментативного дефекту, які сприяють нагромадженню або порушують виведення уратів, зумовленого ензимним дефектом в якості синдрому *Lecsh-Nyhan* та виникнення УН [27]. Зниження ниркової екскреції СК є однією з головних причин вторинної ГУ. Порушення ниркової екскреції уратів можуть бути наслідком зниження клубочкової фільтрації за ниркової недостатності. Фактично розвиток ГУ хворих з хронічною нирковою недостатністю є одним з маркерів ступеня зниження функції нирок. До інших причин «ниркової» ГУ відносять підвищення каналцевої реабсорбації СК і пригнічення каналцевої секреції [44]. У разі вторинної ГУ біосинтез СК виникає у зв'язку з прискореним розладом АТФ кислоти і може бути наслідком підвищеного обміну нуклеїнових кислот, що супроводжує МС Х, ішемію, інфаркт, ішемічний інсульт, гіперліпідемію, ЦД 2-го типу [45].

Відомо, що лимонна кислота є ключовим субстратом ЦТК, який лежить в основі енергетичних процесів. Реакції та субстрати цього циклу грають вирішальну роль в біосинтезі безлічі важливих сполук, починаючи від амінокислот, пуринів, піримідинів і закінчуючи жирними кислотами [46]. Г. Малер та Ю. Кордес встановили, що лимонна кислота може надавати виразний вплив на функціональний стан циклу Кребса, посилюючи утворення його окремих метаболітів: α -кетоглютарової, фумарової, щавелевооцтової кислот. За допомогою певних ензимних груп метаболіти лимонної кислоти приймають участь в утворенні пуринів та СК [47].

Лимонна кислота, беручи участь у циклі Кребса, безпосередньо пов'язана через свої метаболіти з синтезом глутаміну та пуринових основ. Цим метаболітом є α -кетоглутарова кислота. Продуктом катаболізму пуринових основ є СК [45]. Було встановлено, що у результаті взаємозв'язку ЦТК з циклом пуринових основ, циклом

сечовини і гліюксилатним циклом, α -кетоглутарат, який є метаболітом лимонної кислоти, в присутності іонів амонію та коферментів нікотинамідаденін-динуклеотиду та нікотинамідаденін-динуклеотидфосфату (НАД та НАДФ) утворює глутамат. Далі глутамат (глутамінова кислота), приєднуючи молекулу аміаку, переходить в глутамін, який, в свою чергу, може бути використаним або в циклі утворення сечовини, або у циклі утворення пуринових основ [47].

Розвиток УН підвищують МС, подагра, діарея, хвороба Гірке, гемолітична анемія, справжня поліцітемія, дієта з високим вмістом тваринних білків, дегідратація, синдром Леша-Ніхана, злоякісні новоутворення [27].

Рівень СК контролюється на генетичному рівні. Накопичення СК в організмі можливо при прискореному включенні аміаку в метаболіти для побудови пуринового ядра, зменшенні виділення пуринів внаслідок посиленої реабсорбції уратів і зниженні виділення СК внаслідок порушення функції печінки і акумулювання уратів [43].

При порушенні пуринового обміну виникає гіперпродукція СК, що проявляється ГУ і гіперурикурією. При порушенні метаболізму пуринів в нирках можуть утворюватися конкременти, що складаються з СК, солей СК, ксантину [48]. Через порушення метаболізму пуринів виникає подагра, в залежності від якої знаходиться розвиток СКХ (зустрічається така коморбідність в 58% випадків) [35, 49].

1.2 Діагностика та лікування сечокам'яної хвороби

Для комплексного обстеження в Європейських рекомендаціях описані наступні методи діагностики [50]:

1. Лабораторні: дослідження аналізу сечі (еритроцити, лейкоцити, нітрити, кислотність сечі); мікроскопія сечі; дослідження крові (креатинін, СК, іонізований кальцій, натрій, калій, клітинний склад, С-реактивний білок, коагуляційні тести (INR – International Normalised Ratio; PTT – Partial Thromboplastin Time)).

2. Інструментальні методи: УЗД, оглядова та екскреторна урографія, комп'ютерна томографія, радіоізотопна ренографія, при вилученні каменів з організму – експертна поляризаційна мікроскопія з хімічним дослідженням каменів,

що вийшли з організму [50, 51, 52].

Обов'язковим методом обстеження для підтвердження діагнозу УН є рН-метрія сечі [27]. Уратні камені є «рентгеннегативні» через особливості кристалічної структури, їх неможливо окремо побачити на оглядовому знімку [36].

Таким чином, для встановлення діагнозу УН достатньо виявлення рентгеннегативного каменю сечових шляхів у поєднанні зі стійко кислим рН сечі. Перераховані вище методи обстеження необхідні для виявлення наявних порушень пуринового обміну та ускладнень УН, які надають суттєвий вплив на вибір тактики лікування [27].

Консервативне лікування займає основне місце у лікуванні. Виділяють наступні види терапії: спрямована на зняття ниркової кольки; літокінетична (каменевиганяюча); літолітична (каменерозчинююча); антибактеріальна. Для розслаблення м'язів сечовивідних шляхів необхідно інгібування насосів кальцієвого каналу або блокада альфа-1 рецепторів. У зв'язку з цим застосовують альфа-блокатори, блокатори кальцієвих каналів та інші [53, 54, 38].

Ефективність α -адреноблокаторів також підтверджувалася багатьма дослідженнями, котрі продемонстрували збільшення частоти відходження конкрементів на тлі прийому доксазозину, теразозину, альфузозину, нафтопіділу і силодозину [55, 56, 57, 58]. Що стосувалося ефективності блокаторів кальцієвих каналів, з препаратів цієї групи досліджень відмічався тільки ніфедипін [59, 60]. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) ефективні у пацієнтів з нирковою колькою і викликали кращий аналгезуючий ефект у порівнянні з опіатами [61, 62, 63]. Препарати групи кортикостероїдів спільно з препаратами групи альфа - блокаторів мали ефект набагато кращий (1В), ніж при монотерапії альфа - блокаторами, а кортикостероїди при монотерапії були неефективними [37]. Щодо цих трьох груп препаратів проводилися рандомізовані контрольовані дослідження – MEDLINE, Pre-MEDLINE, CINAHL, EMBASE, які показали, що дані препарати є досить ефективними.

Малер Г. та Корес Ю. лікували цитратами 150 хворих на УН. Аналіз результатів досліджень показав, що через 2-3 місяці лікування вміст лимонної кислоти у

сироватці крові спочатку збільшився, а потім зменшився. У кожного хворого відмічалися значні коливання у виділенні СК, але вкінці лікування рівень її знизився. Клінічні спостереження показали, що продовження лікування хворих цитратами у тих же дозах через 1,5-2 місяці відбувалося значне збільшення екскреції аміаку (майже в 3 рази) на фоні зменшення вмісту глутаміну у крові. Це наводило до зниження рН сечі та перешкоджало подальшому розчиненню каменів [37].

У лікуванні СКХ застосовували сечогінні трави: плід ялівцю, лист мучниці, трава хвоща польового, лист ортосифону, настої кукурудзяних приймочок і шипшини та офіційні рослинні діуретики: уролесан, цистон, леспенефрил, оліментін [64].

УН – єдина форма СКХ, при якій можливо проведення пероральної літолітичної терапії. Цей метод заснований на застосуванні лікарських засобів, які складаються з цитратної суміші, – блемарен (калій бікарбонат + натрію цитрат + лимонна кислота), уроліт У (калій-натрій-гідроген цитрат) [27].

Пероральний хемоліз конкрементів з СК і їх фрагментів при правильному його проведенні може бути ефективною терапією першої лінії. Також його можна застосовувати як додатковий метод до дистанційної ударно-хвильової літотрипсії (ДУХЛ), черезшкірної нефролітолапаксії, уретерореноскопії [65] або відкритого оперативного втручання для полегшення елімінації каменю. В основі лікування лежало злужнення сечі (рівень рН в діапазоні 7,0-7,2) за допомогою перорального прийому цитратних сумішей або двовуглекислого натрію [66].

Підтвердженням неефективності монохірургічного лікування є такі дані: після оперативного лікування встановлено, що у 7-10% пацієнтів рецидив виникає протягом року, у 35% – протягом 5 років і у 50% хворих рецидив діагностується протягом 10 років після елімінації конкременту [67]. Результати цих досліджень вказують на важливість раціональної, селективної метафілактики нефролітазу, заснованій на діагностиці метаболічних порушень і спрямованій на нормалізацію біохімічних показників в сечі [68, 52].

1.3 Коморбідність уратного нефролітіазу з метаболічним синдромом. Особливості діагностики і лікування та застосування біофлавоноїдів

Найбільш важливими патогенетичними ендogenous факторами УН вважаються: пересичення сечі каменеутворюючими компонентами, коливання рН сечі і діурезу, співвідношення інгібіторів і промоторів кристалізації і агрегації в сечі, наявність інфекції; порушення відтоку сечі та інші. До ендogenous факторів ризику в тому числі відносяться загальні фактори ризику та інтеркурентні захворювання [69].

Одним з найважливіших екзogenous факторів є надмірне і одноманітне споживання з їжею великої кількості каменеутворюючих речовин, нестача вітамінів групи А і В. Одним з найбільш поширених захворювань коморбідних з УН є МС. Пацієнти з МС мають підвищений ризик розвитку УН із зазначенням, що його слід оцінювати як системний розлад.

Під МС розуміють сукупність метаболічних та функціональних порушень, в основі яких є абдомінальне ожиріння та інсулінорезистентність, що проявляється гіперглікемією натщесерце, гіпертригліцеридемією, зниженням рівня у крові ХС ЛПВЩ і есенціальною АГ [70]. До вимог ВООЗ для встановлення діагнозу МС необхідна наявність діабету, порушення толерантності до глюкози, гіперглікемія натщесерце або інсулінорезистентність додатково до 2 або більше основних компонентів МС. За такої умови є відмінності у ІМТ, ОЖ, рівні ТГ і ХС ЛПНЩ та АТ [70].

Розповсюдженість МС в загальній популяції висока, від 19 до 39 % [70]. Відомі епідеміологічні дослідження серії NHANES III вказували на зв'язок УН з МС [70]. Наявність одночасно 4-х і більше компонентів МС, збільшувало ризик розвитку УН до 2 раз. Окремі компоненти МС – абдомінальне ожиріння, АГ, гіперглікемія та ЦД 2 типу корелювали з підвищеним ризиком нефролітіазу.

Характерною ознакою МС є ожиріння, яке є фактором ризику СКХ [71]. Існує пряма кореляція між захворюваністю уролітіазом та ступенем надлишкової ваги та ожирінням. Частота СКХ у чоловіків та жінок з ожирінням вище, ніж у осіб з нормальною масою у 1,7 та у 2,2 рази, відповідно [71]. У осіб з ожирінням камені

переважно з СК формуються у ранньому віці, а після лікування рецидив КУ настає швидше, ніж у хворих з нормальною вагою [72].

У всій популяції хворих СКХ більшість каменів нирок є кальційвмісними, тоді як камені з СК зустрічаються лише у 10-17% випадків, проте, серед пацієнтів з МС і ожирінням частота їх виявлення зростала до 63% [45].

По даним S.T. Cho і спів. МС є незалежним фактором ризику формування каменів нирок з СК. Водночас із збільшенням числа компонентів МС ризик зростав з 10,2% при наявності 1 компоненту до 30,4% при наявності 4 компонентів [73].

У світі є значна варіабельність частоти виявлення сечокислих каменів з переважанням у країнах Середнього Сходу і окремих країнах Європи. У країнах Заходу сечокислий уролітіаз поєднувався з ожирінням, ЦД і АГ [74]. A. Trinchieri з спів. показали, що у країнах з жарким та сухим кліматом із-за зневоднення зменшувався діурез при зниженні рН сечі, що сприяло розвитку сечокиислому уролітіазу [75].

Встановлено, що серед хворих ЦД 2-го типу і нефролітіазом переважали камені з СК [76]. T. Akman і спів. також показали, що сечові камені нирок зустрічалися частіше, ніж у пацієнтів без метаболічних розладів (21,9% і 4,1% відповідно). Нормалізація ваги тіла у пацієнтів з уратними каменями слід вважати одним із головних методів дієвої профілактики УН і його рецидивів поряд з іншими методами метафілактики [45, 46].

В етіології ацидифікації сечі у хворих з сечокислим уролітіазом основну роль відіграють 2 фактора – зменшення екскреції іонів амонію з сечею і збільшення загальної екскреції кислот з сечею [77]. N. Abake і спів. підтвердили зв'язок ацидифікації сечі з інсулінорезистентністю [78]. Механізмом впливу інсулінорезистентності на ацидифікацію сечі може бути пов'язаним з тим, що інсулін є стимулятором ниркового амоніогенезу. Відповідно, при інсулінорезистентності порушувався стимуляційний ефект інсуліну по відношенню до синтезу і екскреції NH_4^+ [79].

У хворих з діабетом, ожирінням та МС у зв'язку з диспропорцією використання калорій і їх утилізації відбувалося зміщення метаболізму в сторону переважання

ліпогенезу, що може супроводжуватися метаболічними змінами, які позначалися терміном «ліпотоксичність». Токсичний ефект може бути пов'язаним з накопиченням неестерифікованих жирних кислот і їх токсичних метаболітів, ацил-коА, диацилгліцерину і цераміду [74].

Для утворення сечокових каменів недостатньо тільки виразної ацидофікації сечі, але також необхідно зменшення дії інгібіторів кристалізації або додаткова наявність промоутерів кристалізації. На відміну від кальцій-оксалатних каменів роль інгібіторів у кристалоутворенні СК чітко не доказана. Проте, в досліджах Кока R.M. et al. *in vitro* встановлено, що наявність визначених молекул перешкоджало адгезії кристалів СК на клітинах культивованого ниркового епітелію, що підтверджувало потенціальну участь мікромолекул в інгібуванні преципітації СК [80].

Існує зв'язок між дисліпідемією і сечокам'яним ризиком, який не залежить від інших компонентів МС, таких як діабет і ожиріння. [81]. Високі рівні ЗХС і ТГ значно пов'язані з більш високим рівнем СК. Значне сполучення ЛПНЩ з натрієм і СК, а також ТГ і СК, супроводжувало зниженням рН сечі. Специфічні зміни ліпідного профілю в організмі хворого можуть провіщати унікальні фізико-хімічні аберації в сечі і розвиток уролітіазу [68, 82].

Поширеність УН серед всіх вікових груп і обох статей зростає. Зміна способу життя поряд зі збільшенням поширеності ожиріння є ключовими факторами цього розвитку. Жіноча стать найзначніше схильна до ризику КУ в різних змінних, включаючи ІМТ, гіперінсулінемію і АГ [83, 84].

Результати проведеного дослідження на лабораторних тваринах надають переконливі докази того, що механізм утворення ниркових кристалів при МС передбачає наявність і прогресування запалення і імунної відповіді, включаючи ОС і адгезивні реакції в нирковій тканині. Виявлено профілактичний ефект від застосування адипонектину при уролітіазі через нефропротективну дію і інгібування запалення та апоптозу [69, 85, 5].

Європейська Асоціація Урологів встановила, що серед осіб з ЦД 2-го типу захворювання уролітіазом протікало важче, що пов'язано з підвищеним ризиком утворення каменів в нирках. При цьому інсулінорезистентність оцінювалася за

допомогою визначення рівня інсуліну плазми натще та індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR). Застосовувався глікемічний контроль з визначенням HbA1c і рівня глюкози в плазмі крові натще [50].

Південнокорейське дослідження показало зв'язок УН і МС (гіпертензійний компонент) при визначенні вмісту в сироватці крові креатиніну і СК на основі багатофакторного логістичного регресійного аналізу [42].

Вчені з Бразилії показали, що УН є поширеним і рецидивуючим захворюванням, поширеність якого останнім часом зростає паралельно розвитку пандемії ожиріння. Учасники дослідження оцінювалися за допомогою стандартного опитувальника і пройшли клінічні і лабораторні дослідження, в тому числі крові і сечі, діагноз МС ґрунтувався на узгоджених критеріях. У піддослідних з МС були: більш кисла сеча, збільшення натрійурезу і урикозурія. Поширеність УН збільшувалася пропорційно кількості критеріїв МС [68].

Виявлено, що причиною низького рівня рН сечі є зв'язок ожиріння, діабету і МС. Низький рН сечі, в свою чергу, є основним фактором ризику розвитку сечокислих каменів. На відміну від кальцієвих каменів, сечокисли камені можуть бути розчинені і їх легко запобігти за допомогою адекватного сечового підлужнення. Наріжним каменем терапії є підвищення рН сечі. У разі, коли сечове підлужнення не може бути досягнуто, слід застосовувати інгібітори ксантиндегідрогенази [85].

Епідеміологічні дослідження показали, що ризик КУ підвищувався в залежності від ІМТ, особливо коли $ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$. МС і діабет пов'язані також із зростанням захворюваності на нирково- та жовчнокам'яну хворобу. Загальним зв'язком між цими метаболічними порушеннями є інсулінорезистентність. Водночас інсулінорезистентність є фактором зміни ниркового кислотно-лужного метаболізму, що призводило до зниження рН сечі і підвищеного ризику утворення сечокислих каменів. Ожиріння також пов'язане з надмірним вживанням літогенних речовин (наприклад, рафінований цукор), низьким споживанням рідини, вживанням кальцію, оксалатів і багатих на пурини продуктів [86]. Ожиріння також пов'язано зі збільшенням поширеності інфекції сечовивідних шляхів. Останні повідомлення свідчать про те, що нирковокам'яна хвороба несе в собі ризик розвитку інфаркту

міокарда, прогресування ХХН і діабету. Тому, крім точного скринінгу сечових каменів у цих хворих необхідно здійснювати ретельний контроль функції нирок і призначити консультацію дієтолога [87, 88].

У Центральній лікарні Саісайкай (Токіо, Японія) було проведене дослідження визначення зв'язку інсулінорезистентності і глікемії з ризиком розвитку УН. Була розрахована можливість утворення каменів або вже наявність їх в нирках за допомогою чотирьох показників: рівень інсуліну натще, гомеостатична модель оцінки НОМА-IR, рівень глюкози в плазмі натще і HbA1c, з поправкою на можливі фактори ризику розвитку каменів в нирках. Значні зв'язки між глікемічним контролем і мірою ризику СКХ збереглися навіть після коригування факторів, пов'язаних з інсулінорезистентністю. Був зроблений висновок, що глікемічний контроль може бути незалежним фактором ризику для появи ниркових каменів [89].

ГУ досить часто асоційована з порушенням толерантності до глюкози, дисліпідемією та АГ у хворих абдомінальним ожирінням і в останні роки розглядається в якості складової синдрому інсулінорезистентності [90].

Зв'язок між інсулінорезистентністю, рівнями інсуліну в плазмі і рівнями СК в сироватці обумовлена, мабуть, здатністю інсуліну сповільнювати кліренс СК в проксимальних каналцях нирок [91, 92].

Важливу роль у патогенезі переважної більшості захворювань сечовидільної системи, у тому числі й СКХ відіграє ОС, основною причиною якого є дисбаланс у системі оксиданти-антиоксиданти, що виражається надмірним утворенням активних форм кисню (АФК) і ослабленням ефективності АОЗ [93]. Ненасичені жирні кислоти служать субстратом для реакції ПОЛ; мікроорганізми викликають активацію фагоцитів, які продукують при цьому значну кількість АФК. В стані ОС під дією АФК перекисному окисненню підлягають не тільки ліпіди, а й білки плазматичної мембрани [94]. Вважається, що негативний ефект окислювально-модифікованих білків (ОМБ) у клітинах пов'язаний з тим, що окиснені білки є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів. Водночас ПОБ є не тільки пусковим механізмом патологічного процесу під час стресу, а й найбільш

раннім маркером ОС. Вважається, що рівень показників ОМБ порівняно з рівнем ПОЛ є інформативнішим маркером наявності ОС в організмі [94, 95].

Механізми вільнорадикального окиснення макромолекул у перебігу СКХ залишаються маловивченими і до кінця не розкритими. Отже, взаєморівновага в оксидантно-антиоксидантній системі є важливою ланкою у підтриманні гомеостазу взагалі та при патології нирок, зокрема, зумовлює включення в комплексному лікуванні середників антиоксидантної дії [93, 94].

Виробництво АФК і розвиток ОС має спільний шлях. ОС – спільна риса всіх ССЗ, включаючи АГ, ЦД, атеросклерозу та інфаркту міокарда [6].

Низький рН сечі є основним фактором ризику сечокислового уролітіазу. Важливими діагностичними параметрами є наступні: вік, стать, систолічний та діастолічний АТ, частота ниркових кольок, ЦД; в сироватці крові: креатинін, кальцій, натрій, калій, СК, глюкоза; в сечі: рН-профіль, цитрат, кальцій, СК, аміак, сечовина і креатинін. Значна позитивна кореляція знайдена по ІМТ і екскреції сечовини. Виявлено значущий зв'язок між ІМТ, рН сечі, цитратом, аміаком і СК в сироватці крові і сечі. Низька кислотність сечі і гіперурикозурия були знайдені у двох третин хворих уролітіазом, збільшення екскреції сечовини і зниження екскреції аміаку в менш ніж 25%, ГУ – в 37%. Тяжкість захворювання і рецидиву не впливає на наявність цих метаболічних параметрів. Отже, МС не є прогностичним фактором у розвитку уролітіазу [95, 52].

Таким чином, ключовими ланками патогенезу УН у хворих з МС є метаболічні розлади вуглеводного та ліпідного метаболізму у вигляді інсулінорезистентності, гіперглікемії, ЦД 2 типу і гіпертригліцеридемії. Водночас комбінація цих факторів підвищує ризик КУ. Їх негативна дія реалізується на рівні ниркових каналців, що приводить до «ліпотоксичності» і пошкодженню каналцевого епітелію. Наслідком цього є ацидифікація сечі внаслідок зниження секреції іонів амонію (в тому числі за рахунок прямої дії інсуліну) і підвищення загальної екскреції кислот. Низький рН сечі сприяє кристалізації СК, причому це може відбуватися при нормальних значеннях її концентрації в сечі [83].

Основним фактором, що визначає розвиток ідіопатичної сечокиислої кам'яної

хвороби є аномально низький рН сечі. Надмірно низька кислотність сечі (через підвищення рівня СК), може викликати розвиток СКХ і все частіше визнається однією з особливостей, які спостерігаються при МС. Два основних порушення були покликані пояснити появу надмірно кислої сечі: 1) збільшення чистої екскреції кислоти і 2) порушення буферизації, викликане дефектами сечової екскреції амонію, які в комбінації приводять до утворення аномально кислої сечі. Дані дефекти в подальшому призводили до змін «інсулін - сигналізації» в нирках [68, 6, 96].

Сечокислу СКХ слід вважати можливим проявом інсулінорезистентності, так як вона вже є проявом ГУ (через порушення пуринового обміну) [96].

Камені в нирках впливають на гіпертоніків непропорційно в порівнянні з нормотензивними особами. Деякі проспективні дані показують, що в анамнезі СКХ була виявлена велика схильність до розвитку гіпертонії. Нові епідеміологічні дані також визначили зв'язок ожиріння і діабету, як проявів МС, при СКХ. Високий ІМТ і інсулінорезистентність (тобто МС) можуть бути етіологічними факторами розвитку сечокиислої СКХ, так як збільшення маси тіла пов'язано зі зменшенням рН сечі [97]. Як гіпертонія, так і сечові камені можуть бути усунені за допомогою зміни способу життя, за допомогою запобігання збільшенню ваги [61].

Надмірне споживання поживних речовин збільшує трафік літогенних речовин, таких як кальцій, оксалат і СК. МС, зазвичай пов'язаний з ожирінням, впливає на зміну кислотно-лужного метаболізму в нирках, що призводить до зниження рН сечі і підвищення ризику розвитку сечокиислої кам'яної хвороби. [98, 91]. Низький рН сечі викликаний дефіцитом вироблення аміаку, що, мабуть, пов'язано з інсулінорезистентністю. Застосування низьковуглеводної дієти підвищує ризик утворення як кальцієвих так і сечокислих каменів. Оптимальний підхід до контролю ваги повинен бути обов'язково визначений, оскільки це мінімізує ризик КУ [96].

В даний час ГУ частіше асоційована з МС (68,8%) і ССЗ. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем СК і компонентами МС: ІМТ, об'ємом талії, рівнем систолічного і діастолічного АТ, глікемії натщесерце. Найбільш виражені зміни показників ліпідного та вуглеводного обмінів відзначені у пацієнтів з ГУ понад 600 мкмоль/л. Поєднання ГУ і МС супроводжувалися ендотеліальною дисфункцією, яка

проявлялася збільшенням вмісту С-реактивного білка, зниженням ендотелій-залежної і - незалежної вазодилатації, наростаючими паралельно з виразністю ГУ. Медикаментозне зниження рівня СК зменшувало частоту розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) (інфаркт міокарда) у хворих з ГУ, асоційованою з високим серцево-судинним ризиком [99, 82].

Раніше розглядалися два можливих патогенетичних варіанти дефекту обміну СК, при наявності ГУ на тлі МС. Перший – порушення біосинтезу пуринів на різних його етапах, що приводило до ГУ, а в подальшому до розвитку вісцеральних змін. Друга гіпотеза припускала первинну шкідливу дію ГУ на нирки з розвитком уратної нефропатії і як наслідок порушення екскреції СК з посиленням вісцеральних уражень. Вважають, що підвищення рівня СК у пацієнтів з інсулінорезистентністю і гіперінсулінемією обумовлено здатністю інсуліну сповільнювати кліренс СК в проксимальних каналцях нирок. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між ГУ та систолічним і діастолічним АТ. Збільшення рівня СК на 1 мг/дл у пацієнтів з АГ призводило до підвищення частоти ССУ на 10% [59].

Кілька слів про зміни функцій нирок при МС. Імовірність ураження нирок у вигляді наявності мікроальбумінурії в популяційному дослідженні літніх осіб мало пряме відношення до взаємодії між компонентами МС, зокрема гіпертензією, інсулінорезистентністю і порушенням толерантності до глюкози. МС і його компоненти асоціюювали зі зміною ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м², мікроальбумінурією або явною протеїнурією. Дослідження іспанських учених підтвердило наявність хронічних ниркових захворювань (зниження ШКФ і мікроальбумінурії) у 18% (295 з 1638) хворих – недіабетиків з абдомінальним ожирінням і супутніми йому МС і / або резистентністю до інсуліну. Серед 1638 пацієнтів з абдомінальним ожирінням – 1030 (62,9%) були з МС, в тому числі у 787 (48%) з них виявлено інсулінорезистентність. Кількість характеристик МС незалежно пов'язано з майбутнім розвитком мікроальбумінурії протягом 5-річного періоду спостереження. Водночас МС як такий є незалежним чинником ризику мікроальбумінурії [100].

Вчені Jonathan Rees і Mike Kirby в якості мінімального первинного скринінгу

пацієнтів з такою коморбідністю пропонували дослідити: АТ, ліпідний профіль (в тому числі для оцінки кардіоваскулярного ризику – Qrisk), глюкозу натщесерце або НbA1c, вагу і ІМТ, ОЖ для оцінки ступеня центрального ожиріння. Визначення особливостей МС і подальша зміна способу життя, заняття фізичними вправами, зміни в дієті, зниження ваги, скасування шкідливих звичок, а також медикаментозне лікування гіпертензії, діабету, дисліпідемії та ССЗ обов'язково повинні включатися в національні рекомендації [82].

Кількість компонентів МС що проявляються, пов'язана з більшою виразністю ниркової кам'яної хвороби: підвищеною екскрецією кальцію, СК, оксалату і зниженням сечової екскреції цитрату. Розглядалися 4 компоненти МС: ожиріння (ІМТ > 25 кг/м²), діабет, гіпертензія і дисліпідемія. Виявлено, що у пацієнтів з 4-компонентним МС ступінь вираженості симптомів була в 1,8 рази більше в порівнянні з пацієнтами, у яких були відсутні компоненти МС. Ці результати японського дослідження вказували на те, що СКХ слід розглядати як системне порушення, пов'язане з МС [69, 101].

У теперішній час накопичена інформація, яка підтверджувала коморбідність СКХ та атеросклерозу [102]. Дослідження, проведене S. Asouda і спів. показало, що у пацієнтів, які хворіли СКХ, рівень ТГ крові значно вище, ніж у здорових осіб [103], а це збільшувало ризик розвитку атеросклерозу [104].

Вчені з Турції вважали, що антиатерогенні властивості ЛПВЩ залежали від антиоксидантної активності пароксонази 1, асоційованої з апобілками ЛПВЩ [105]. Результати досліджень А. Atar і спів. показали, що у хворих з алелем М поліморфізмом 55 гена PON1 захворюваність СКХ набагато більша, ніж в контрольній групі. Водночас рівень пароксонази 1 у осіб, які страждали уролітіазом, з виявленим алелем М поліморфізмом 55 гена PON1 був нижче, ніж у контрольної групи. Результати дослідження дозволили припустити наявність єдиних патогенетичних механізмів розвитку СКХ та атеросклерозу [106].

По одній із теорій патогенезу СКХ в основі процесів КУ лежало пошкодження ниркових каналців або збірних трубочок (протоків Белліні), що приводило до утворення бляшок Рендалла [106, 107]. Важливим є перенасиченість сечі

каменеутворюючими речовинами, до яких відносилися кальцій, оксалати, СК [108]. Також процес КУ прискорювався при низькій концентрації інгібіторів КУ [109]. Сучасні теорії літогенезу та атерогенезу дещо схожі та важливо те, що однією з основних ланок патогенезу як КУ, так і атеросклерозу, є вільнорадикальне окиснення АФК. Всім пацієнтам з СКХ показано виконання ліпідограми, аналогічно всім пацієнтам з атеросклерозом рекомендовано виконання добової сечі для визначення концентрації основних каменеутворюючих речовин (кальцій, фосфор, оксалати, СК). Призначення антиоксидантів, зокрема вітаміну Е, патогенетично обґрунтовані при метафілактиці СКХ та при профілактиці атеросклерозу. Разом з антиоксидантами, обґрунтовано також призначення алопуринолу, який інгібував утворення пінних клітин та знижував вироблення прозапальних цитокінів і вільних радикалів [110]. В експерименті на мишах алопуринол і фебуксостат перешкоджали утворенню пінних клітин, кальцифікації судин і відкладенню ліпідів у стінці аорти [104].

В цілому КУ залежало від концентрації солей, кислотності сечі і складу сечових колоїдів [111]. При недотриманні правил харчування також має місце розвиток МС [112] Фізіологічне співвідношення макроелементів Mg, Ca, P = 1: 2: 3 порушено в бік переважання в раціоні солей фосфору при низькому вмісті Mg, Ca. Набір продуктів харчування не забезпечував адекватного отримання аскорбінової кислоти, вітамінів групи В, харчових волокон, речовин, що впливали на колоїдний стан сечі, а також біологічно активних речовин з різних рослин, що впливали на обмін речовин в організмі. Основна увага в профілактиці МС і утворення та рецидивування каменів повинна бути звернена на усунення чинників, що провокують випадання різних солей в осад і дотримання дієти [112].

Дослідження рН сечі у хворих СКХ має стати таким же обов'язковим методом контролю, як визначення глюкози крові у хворих на ЦД. Водночас цитратні суміші слід призначати тільки після вивчення метаболічних процесів в крові і сечі хворого СКХ, літолітична терапія також повинна проводитися і коригуватися з урахуванням цих даних. Призначення цитратних сумішей істотно знижувало щільність наявного в сечовій системі каменю (в 83,3% випадків) і значно полегшувало його подальше дистанційне або контактне руйнування, підвищуючи ефективність літолітичної

терапії до 80% [113, 114].

Лікування хворих на СКХ, системних і місцевих (ниркових) морфофункціональних порушень, має бути тривалим, систематичним і в ряді випадків включати кілька етапів: хірургічний і консервативний. Значне підвищення ефективності протирецидивної консервативної терапії у хворих нефролітіазом на тлі терапії активаторами фібринолізу (зниження рецидивування КУ з 47,4% до 16,1%) пояснювалося в першу чергу нормалізацією гемокоагуляції і фібринолізу, відновленням прохідності судинного русла нирок і посиленням вироблення власного активатора плазміногену – урокінази. В результаті активації плазміногену ферментом урокіназою утворювався плазмін, який розкладав уромукоїд і тим самим ефективно знижував рецидив КУ. Включення медикаментів, які безпосередньо впливали на біосинтез урокінази і активатора фібринолізу нікотинаміду, в комплекс протирецидивної терапії значно підвищило ефективність протирецидивної терапії і знизило відсоток рецидивного перебігу за всіма типами КУ до 7,5% [50].

У 2013 році було опубліковано результати дослідження за участю 57 тис. пацієнтів із рецидивуючою гіперліпідемією, яке вперше показало, що ризик утворення каменів був нижчим у пацієнтів, котрі вживали статини.

Як приклад, спеціальна метафілактика хворих з каменями з СК включала дієту з обмеженням пуринів, мінеральні води з високим вмістом бікарбонату, медикаментозне підлужнення сечі [115]. Спеціальна метафілактика хворих з каменями з солей СК (збільшення каменів тільки при кислотності вище 6,5): дієта з обмеженням пуринів, підкислення сечі – L-метіонін або амонію хлорид (рН 5,8-6,2), при ГУ, гіперурикурії – алопуринол [116].

Шуба Н.М. із співавторами дослідили вплив комплексного фітопрепарату Канефрон Н, показаного для лікування запальних захворювань нирок та СКХ, на рівень СК у пацієнтів з ГУ та АГ I ст. Виявлено зниження рівня СК до нормальних показників, зменшення кристалурії, нормалізацію підвищеного АТ [117].

Перспективним можна вважати застосування фітопрепаратів з високим вмістом біофлавоноїдів та антиоксидантних вітамінів [25, 93]. Біофлавоноїди – це екзогенні природні низькомолекулярні антиоксиданти АОС з властивостями попереджувати

виникнення та знешкоджувати біореактивні форми кисню шляхом запобігання пероксидних ліпідів та утворення хелатних комплексів з металами.

Флавоноїди регулювали функціональний стан стінок капілярів, зменшуючи їхню крихкість, що важливо для відновлення мікроциркуляції в органах. Мали протизапальну, антибактеріальну, спазмолітичну, гіпотензивну, антипротеїнуричну, антигематуричну, сечогінну, протиалергійну дію. Для флавоноїдів характерною є мембраностабілізуюча дія. Вони також пригнічували агрегацію тромбоцитів та їхню адгезію до ендотелію судин, поліпшували реологічні властивості крові, захищали мікросудини та тканини від деструкції, діючи як гепатопротектори. Метаболічна дія флавоноїдів пов'язана із стимуляцією синтезу білка і прискоренням регенерації пошкоджених клітин, що мали домінуюче значення для відновлення клітин [94, 25].

Литвінець Є.А. та Скоропад Т.В. спостерігали розвиток ОС у хворих на кальцій-оксалатний нефролітаз, який проявлявся достовірним збільшенням та накопиченням вмісту продукту ПОБ на тлі зростання напруженості адаптаційних механізмів системи АОЗ. Використання комплексної терапії з включенням фітопрепарату, отриманого із суміші лікарських рослин: хвоща польового, торичника червоного, болдо, опунції інжирової, залізниці вузьколистої, розмарину аптечного, пальчатника, меліси аптечної дозволяв корегувати метаболічні розлади, що проявлялися відновленням антиоксидантної активності сироватки крові, зниженням продуктів ОМБ [118].

Важливим підходом для стійкої й ефективної фармакотерапевтичної дії в лікуванні УН, коморбідного з МС є застосування препаратів з антиоксидантними, мембраностабілізуючими, протизапальними, кардіопротекторними, репаративними, нефропротекторними, антидіабетичними, антиатерогенними, метаболітотропними, гепатопротекторними, імуномодулюючими, діуретичними, спазмолітичними властивостями. Водночас важливо контролювати АТ, сповільнювати агрегацію тромбоцитів [119, 120, 121]. Такими фармакодинамічними ефектами володів кверцетин.

Кверцетин є перспективним засобом щодо вивчення можливостей оптимізації медикаментозної терапії при нирковій патології. У ході експериментальних

досліджень доведено його нефропротекторну та гіпоазотемічну дію при гострій та хронічній нирковій недостатності, а також хронічному гломерулонефриті [122].

В експериментальних та клінічних дослідженнях доведено високу безпеку препарату кверцетин. Він проявив відсутність побічних ефектів та хорошу переносимість у здорових добровольців [123].

Кверцетин насамперед є скавенджером вільних радикалів та мав здатність активувати ферменти власного АОЗ організму. Він чинив протизапальну дію, що зумовлено блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотриєнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Кверцетин підвищував активність фагоцитів, Т-і В-лімфоцитів та продукцію антитіл, знижуючи, таким чином, прояви вторинного імунодефіциту [122].

У дослідженні впливу кверцетину на МС у лабораторних щурів, індукований високофруктозною дієтою, встановлено, що відбувалося гальмування розвитку інсулінорезистентності та інтолерантності до вуглеводів [124]. Нефропротекторна дія кверцетину підтверджена в експериментальних дослідженнях за умов розвитку уражень нирок різної етіології, де він проявив позитивний вплив на показники структурно-функціонального стану нирок, сприяв нормалізації видільної функції нирок та азотистого обміну й зумовлював антиоксидантну дію [125].

Препарат «Кверцетин», володіючи могутньою антиоксидантною дією, основою на нейтралізації вільних радикалів, і приводив до стабілізації клітинних мембран, що надавало виразну активуючу дію на ферментну систему власної системи АОЗ організму [123, 126].

У досліджах було показано, що кверцетин володів ренопротекторним ефектом, чинив помірну гіпотензивну дію, зменшував протеїнурію, виразність гіперглікемії, проявляв гіпоазотемічний і діуретичний ефекти [127, 128, 129].

Одним з перспективних напрямків фармакотерапії ЦД є застосування рослинного біофлавоноїду кверцетину, так як вивчений спектр його фармакологічних властивостей дозволяє судити про перспективність лікування МС, ЦД та його ускладнень. Відомо, що біофлавоноїди здатні попереджати деструкцію

панкреатичних β -клітин в умовах метаболічного стресу і гальмувати або попереджати маніфестацію ЦД [130].

В експериментальних оваріоектомованих тварин з МС при високосахарозній дієті застосування препарату «Квертин Д» приводило до зменшення секреції альбуміну з сечею (альбумінурії), рівня продуктів ПОЛ – ДК [126]. У експерименті на моделі стрептозотоцинового ЦД препарат «Квертин Д» зменшував базальну гіперглікемію і рівень вищих жирних кислот (ВЖК) у сироватці крові, продуктів ПОЛ. Водночас активність супероксиддисмутази збільшувалася, а активність глюкозо-6-фосфатази у печінці і нирках – знижувалася. Також зменшувалися АДФ - індуквана агрегація тромбоцитів та морфоструктурні зміни в нирках і прогресування мікроальбумінурії [124].

Вивчення впливу препарату кверцетин на основні складові МС, індукованого високофруктозною дієтою, сприяло збільшенню толерантності до вуглеводів і чутливості до інсуліну, зменшенню абдомінального ожиріння, гіпертригліцеридемії, відновленню синтезу окису азота, гальмувало розвиток інсулінорезистентності та інтолерантності до вуглеводів у тварин [126].

Показано, що при високофруктозній дієті кверцетин сприяв нормалізації показників ЛПНЩ. Гіпертригліцеридемія у тварин з МС супроводжувалася збільшенням концентрації ВЖК у сироватці тварин [124].

У досліді показано, що кверцетин попереджав приріст маси тіла тварин і сприяв достовірному зменшенню відносної маси вісцерального жиру у порівнянні з тваринами, які отримували плацебо [126]. Отримані результати свідчили про перспективність застосування препарату «Квертин Д» у профілактиці ЦД 2-го типу, зменшенні факторів ризику серцево-судинної патології у чоловіків і жінок з постменопаузним МС та діабетичної нефропатії у хворих ЦД 1-го та 2-го типів [131].

Водночас препарат попереджав посилення ПОЛ в мітохондріях серця, про що свідчило зменшення ТБК-АП, збільшувався показник відновленого глутатіону [22].

Застосування препарату кверцетин протягом 4 тижнів у дозі 5 мг/кг у кролів в умовах гіперхолестеринової дієти призвело до зниження хімотрипсиноподібної і пептидилглутамілпептидгидролізної активності протеасомного протеолізу в

клітинах крові, які відігравали важливу роль у процесі атеросклеротичного ураження судинної стінки. Препарат при гіперхолестеринемії проявляв ангіопротекторний ефект і попереджав виникнення і розвиток атеросклеротичних пошкоджень [126].

Наведені дані про багатосторонні і різнопланові дослідження фармакотерапевтичної дії препаратів кверцетину на різних моделях патологій переконливо свідчать про перспективність їх застосування в коморбідності СКХ і МС [126].

Таким чином, у хворих на УН головною каменеутворюючою субстанцією є СК. Водночас рівень ГУ та гіперурікурії зростає у хворих з даною патологією, патогенетично пов'язаний та коморбідний з МС. За такої умови діагностика і корекція фармакотерапії МС є актуальною в урології та важливим аспектом лікування та метафілактики хворих на УН. Аналіз наукових джерел літератури показав, що, незважаючи на певні успіхи, у діагностиці УН, коморбідного з МС недостатньо вивчені особливості порушення пуринового обміну, процесів ПОЛ та ОМБ, комплексного дослідження з вивчення показників функціонального стану нирок, ліпідного та вуглеводного метаболізму. Ще не чітко доказана роль інгібіторів у кристалоутворенні СК та екскреції каменеутворюючих сполук, показників якості життя по опитувальнику WISQOL у хворих на УН та УН, коморбідного з МС. Водночас ще недостатньо розроблені схеми диференційованого застосування уриколітичних та урикостатичних препаратів, лікарських засобів, які впливають на метаболічні процеси. За такої умови не вивчені особливості застосування біофлавоноїдів у хворих на УН та УН, коморбідного з МС. За цих обставин метафілактика уролітіазу доповнена лікуванням абдомінального ожиріння, АГ, порушень пуринового, ліпідного та вуглеводного обміну дозволить підвищити ефективність та безпечність загальноприйнятого протирецидивного лікування УН і знизити частоту повторного КУ. Отже, це пояснює доцільність подальшого удосконалення діагностики та комплексного лікування хворих на УН, коморбідного з МС шляхом визначення особливостей порушення пуринового обміну та розробки методу медикаментозного лікування та визначає мету та завдання справжнього дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика обстежених пацієнтів

Матеріалом для дослідження слугували клініко-лабораторні дані 183 хворих, які страждали на УН та УН, коморбідний з МС і проходили стаціонарне лікування в урологічних відділеннях КНП «5 міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, ТОВ «Клініка Мотор Січ» та КНП «Запорізька центральна районна лікарня» ЗРР ЗО у період з 2012 року по 2020 рік.

Критерії включення у дослідження: жінки та чоловіки з діагнозом УН та УН, коморбідний з МС у віці 80 років; згоди хворих на проведення дослідження та фармакотерапію.

Критерії виключення хворих з дослідження: наявність супутньої соматичної патології в активній стадії, наявність онкологічних захворювань, які потребують проведення специфічної терапії; відсутність інформованої письмової згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Серед досліджених хворих чоловіків було 71 (38,7%), а жінок 112 (61,2%). Вік хворих становив від 18 до 80 років (середній вік – $54,93 \pm 1,07$ років). Тривалість СКХ – $8,15 \pm 0,37$ роки. Всі хворі в залежності від УН та наявності коморбідності з МС і характеру медикаментозної терапії були поділені на три групи: основну (1 група), групу порівняння (2 група) та контрольну (3 група). За нормальні показники були прийняті показники отримані у 41 здорових осіб (донори).

Основну групу спостереження (1 група) склали 61 пацієнт, в яких діагностовано УН, коморбідний з МС, і отримували кверцетин на тлі традиційної терапії та лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення. В групу порівняння (2 група) ввійшло 63 хворих, які страждали на УН, коморбідний з МС і отримували традиційну терапію та лікарські засоби, які корегують метаболічні порушення. В 3 контрольній групі було 59 осіб, що страждали на УН та отримували традиційну терапію.

Розподіл хворих на УН по групах спостереження в залежності від віку представлено в таблиці 2.1. У 3 (контрольній) групі хворих (n=59) на УН було 35 чоловіків (59,3%) та 24 жінок (40,6%) віком від 22 до 72 років (середній вік був $45,2 \pm 1,9$ років). ОЖ до лікування у чоловіків була $89,17 \pm 0,88$ см, у жінок $78,42 \pm 0,41$ см, загальна $84,80 \pm 0,88$ см. Вага хворих на УН сягала $72,36 \pm 0,96$ кг. Зріст $1,72 \pm 0,1$ м. ІМТ рівнявся $24,34 \pm 0,14$ кг/м². Тривалість СКХ становила у чоловіків $6,57 \pm 0,79$ років, у жінок – $6,08 \pm 0,86$ років, загальна – $6,37 \pm 0,58$ років.

Таблиця 2.1 – Кількість хворих на УН по групах спостереження в залежності від віку

Групи хворих	Кількість хворих та їх вік (у роках)								Всього	
	18-44		45-59		60-74		75-80		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
1 група (основна) n=61	10	16,4	24	39,3	22	36,0	5	8,2	61	100
2 група (порівняння) n=63	12	20,3	26	41,2	23	36,5	2	3,2	63	100
3 група (контрольна) n=59	9	15,2	23	38,9	23	38,9	4	6,7	59	100

У 28 хворих (47,46%) контрольної групи було виявлено (табл. 2.2) хронічний пієлонефрит, у 5 хворих (8,47%) – ознаки ХХН I-II стадії, піелоектазія – у 45 хворих (76,27%).

Таблиця 2.2 – Характеристика ознак та супутніх захворювань при нирковій колькі у хворих на УН

Ознаки ниркової кольки та супутні захворювання	1 група основна	2 група порівняння	3 група контрольна
1	2	3	4
Ниркова колька – нападоподібний біль	61 (100,0 %)	63 (100,0 %)	59 (100,0 %)
Біль у поперековій ділянці	61 (100,0 %)	58 (92,06 %)	56 (94,92 %)
Іррадіація болу у клубово-пахову ділянку та за ходом сечоводів та у статеві органи	52 (85,25 %)	52 (82,54 %)	45 (76,27 %)
Поведінка рухова, неспокійна	61 (100,0 %)	63 (100,0 %)	59 (100,0 %)
Підвищення t тіла до $37,5-38,5$ °C	36 (59,02 %)	33 (52,38 %)	28 (47,46 %)
Дізуричні розлади	36 (59,02 %)	54 (85,71 %)	30 (50,85 %)
Еритроцитурія	27 (44,26 %)	27 (42,86 %)	17 (28,81 %)
Нудота, блювання, зниження апетиту	55 (90,16 %)	47 (74,60 %)	41 (69,49 %)
Підвищення АТ, тахікардія	60 (98,36 %)	62 (98,41 %)	50 (84,75 %)

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4
Лейкоцитурія: 8-10 до 80-100 у п/з	32 (52,46 %)	32 (50,79 %)	28 (47,46 %)
Лейкоцитурія від ½ у полі зору	4 (6,56 %)	11 (17,46 %)	5 (8,47 %)
Білок у сечі від 0,033 до 0,165 г/л	32 (52,46 %)	30 (47,62 %)	29 (49,15 %)
Ознаки ХХН I-II стадії	5 (8,20 %)	7 (11,11 %)	5 (8,47%)
Пієлоектазія	55 (90,16 %)	50 (79,37 %)	45 (76,27%)
Абдомінальне ожиріння	61 (100,0 %)	63 (100,0 %)	
ЦД	27 (44,26 %)	20 (31,75 %)	-
Зниження толерантності до глюкози	21 (34,43 %)	32 (50,79 %)	-
Гіпертонічна хвороба	61 (100,0 %)	58 (92,06 %)	-
ІХС	40 (65,57 %)	43 (68,25 %)	-
ГУ	50 (81,97 %)	50 (79,37 %)	-
Церебральний атеросклероз	40 (65,57 %)	37 (58,73 %)	-

Біль у поперековій ділянці була у 56 хворих (94,92%), ниркова колька у 59 хворих (100,0%). Лейкоцитурія була виявлена від 8-10 до 80-100 у полі зору у 28 хворих (47,46%), від ½ у полі зору – у 5 хворих (8,47%). Білок у сечі спостерігався у 29 хворих (49,15%) (від 0,033 г/л до 0,165 г/л).

Хворим на УН застосовували традиційну терапію: антихолінергічний засіб ріабал (пріфінію бромід) 30 мг по 1 таблетці 3 рази на добу або міотропний спазмолітик дротаверин 40 мг по 1 таблетці 3 рази на добу, НПЗЗ дексалгін (декскетопрофен) 50 мг 2 мл при болях внутрішньом'язово, уроліт У в гранулах по 1 мірній ложці (2,5 г) 2-3 рази на добу в залежності від рН свіжої сечі (6,2-6,8), водний удар.

Розміри, локалізація конкрементів та тривалість захворювання на СКХ хворих 3 групи, що впливало на характер та методи лікування, представлено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Розміри та локалізація конкрементів у хворих на УН у залежності від тривалості захворювання

Тривалість захворювання на СКХ	Розміри конкрементів (мм)			Локалізація конкрементів		Характер ураження	
	від 1 до 5 мм	від 5 до 10 мм	від 11 до 20 мм	ЧБС нирок	Сечовід	Однобічні	Двобічні
Від 1 до 5 років	15	17	1	11	19	24	8
Від 6 до 10 років	4	4	4	10	11	16	3
Від 11 років і більше	6	6	2	5	3	7	1

Хворим 3 групи були проведені наступні оперативні втручання: перкутанна нефролітотрипсія (ПНЛ) у 10 (16,9%) осіб, уретерореноскопія (УРС) та контактна літотрипсія (КЛТ) у 16 (27,1%) випадках, дистанційна літотрипсія (ДЛТ) – у 9 (15,2%) хворих, внутрішнє стентування верхніх сечових шляхів – у 10 (16,9%) пацієнтів, перкутанна нефростомія – у 1-го (1,7%) хворого, спонтанне відходження каменя відбулося у 6 осіб (10,2%) і відкрите оперативне втручання проведено у 7 (11,9%) пацієнтів (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Характер методів видалення конкрементів у хворих на УН по групам та спосіб тимчасового відновлення пасажу сечі.

Назва методу видалення каменя та відновлення пасажу	3 група (контрольна) n=59		2 група (порівняння) n=63		1 група (основна) n=61		Всього n=183	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПНЛ	10	16,9	10	15,8	9	14,7	29	15,8
УРС+КЛТ	16	27,1	15	23,8	17	27,8	48	26,2
ДЛТ	9	15,3	13	20,6	12	19,6	34	18,6
Сечовий катетер	10	16,9	11	17,4	10	16,9	31	16,9
Перкутанна нефростомія	1	1,7	-	-	1	1,6	2	1,1
Спонтанне відходження	6	10,2	8	12,6	7	11,4	21	11,5
Відкрита операція	7	11,9	6	9,5	5	8,2	18	9,8

У другій групі (група порівняння) було 63 пацієнта на УН, коморбідного з МС. 22 особи були чоловічої статі (34,92%), а жіночої 41 (65,07%). Вік хворих коливався від 18 до 80 років (середній вік був $59,14 \pm 1,67$ років). ОЖ до лікування у чоловіків була $109,48 \pm 1,59$ см, у жінок $110,73 \pm 1,34$ см, загальна – $110,30 \pm 1,01$ см. Вага хворих на УН, коморбідного з МС складала $96,62 \pm 1,13$ кг. Зріст – $1,69 \pm 0,1$ м. ІМТ рівнявся $33,90 \pm 0,38$ кг/м².

Загальна тривалість СКХ у хворих групи порівняння була $9,44 \pm 0,65$ років, у чоловіків – $8,17 \pm 1,12$ років, у жінок – $10,18 \pm 0,77$ років. Захворювання, які входять до складу МС, були наступні: ЦД – у 20 хворих (31,75%), порушення толерантності до глюкози – у 32 хворих (50,79%), гіпертонічна хвороба – у 58 хворих (92,06%), ожиріння – у 63 хворих (100%), ГУ – у 50 хворих (79,37%), церебральний атеросклероз – у 37 хворих (58,73%), ІХС – у 43 хворих (68,25%), хронічний пієлонефрит – у 33 хворих (52,38%), ознаки ХХН I-II стадії – у 7 хворих (11,11%), пієлоектазія – у 50 хворих (79,37%). Біль у поперековій ділянці турбували 58 хворих

(92,06%), ниркова колька – 63 хворих (100,0%). Лейкоцитурія була виявлена у 32 хворих (50,79%) від 8-10 до 80-100 у полі зору та у 11 хворих (17,46%) від ½ у полі зору. Білок у сечі спостерігався у 30 хворих (47,62%) (від 0,033 до 0,165 г/л).

Хворим 2 групи були проведені наступні оперативні (див. табл. 2.4) втручання: ПНЛ у 10 осіб (15,8%), УРС+КЛТ у 15 (23,8%) випадках, ДЛТ – у 13 (20,6%) хворих, внутрішнє стентування верхніх сечових шляхів – у 11 (17,4%) пацієнтів, самостійне відходження конкременту спостерігалось у 8 осіб (12,6%) і відкрите оперативне втручання проведено у 6 (9,5%) пацієнтів. Розміри, локалізація конкрементів та тривалість захворювання на СКХ хворих 2 групи, що впливало на характер та методи лікування представлено в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5 – Розміри та локалізація конкрементів у хворих на УН, коморбідний з МС в залежності від тривалості захворювання

Тривалість захворювання на СКХ	Розміри конкрементів (мм)			Локалізація конкрементів		Характер ураження	
	від 1 до 5 мм	від 5 до 10 мм	від 11 до 20 мм	ЧБС нирок	Сечовід	Одно-бічні	Двобічні
Від 1 до 5 років	10	11	2	7	14	17	2
Від 6 до 10 років	2	13	9	11	10	24	4
Від 11 років і більше	3	5	8	9	12	13	3

Хворим на УН, коморбідний з МС 2 групи застосовували традиційну терапію та лікарські засоби, які корегують метаболічні порушення: аторвастатин 20 мг 1 таблетка на добу ввечері, метформін 1000 мг по 1 таблетці 1-2 рази на добу, алопуринол 100 мг по 1 таблетці 3 рази на добу, ліпразид 20 мг по ½ - 1 таблетці на добу вранці, вітамін В₆ 50 мг по 1 таблетці 2 рази на добу, магнію оксид 0,5 г по 1 таблетці 2 рази на добу.

Хворі основної групи (n=61) на УН, асоційованого з МС (1 група) приймали біофлавоноїд кверцетин на тлі традиційної терапії та загальноприйнятні лікарські засоби, які корегують метаболічні порушення. У цій групі було 20 чоловіків (32,75%) та 41 жінок (67,20%) від 42 до 79 років (середній вік був 59,89±1,34 років). Вага хворих складала 99,18±1,15 кг, зріст – 1,68±0,1 м, ІМТ рівнявся 35,02±0,45 кг/м². ОЖ

до лікування у чоловіків була $110,50 \pm 1,82$ см, у жінок – $112,32 \pm 1,37$ см, загальна – $111,90 \pm 1,13$ см.

Загальна тривалість захворювання на СКХ сягала $8,54 \pm 0,63$ роки, у чоловіків – $8,29 \pm 0,930$ роки, у жінок $8,62 \pm 0,78$ роки. У хворих основної групи на УН, коморбідного з МС нападаподібний біль у поперековій ділянці діагностували у 61 випадків (100%), ниркова колька – у 61 випадків (100,0%). Водночас хронічний пієлонефрит був у 29 хворих (46,03%), ознаки ХХН I-II стадії у 5 хворих (8,20%), пієлоектазія – у 55 хворих (90,16%). Лейкоцитурія була виявлена у 32 хворих (52,46%) від 8-10 до 80-100 у полі зору, у 4 хворих (6,56%) від $\frac{1}{2}$ у полі зору. Білок у сечі спостерігався у 32 хворих (52,46%) (від 0,033 г/л до 0,132 г/л).

У хворих основної групи були виявлені наступні супутні хвороби, які входили до складу МС: ЦД – у 27 хворих (44,26%), порушення толерантності до глюкози у 21 хворого (34,43%), гіпертонічна хвороба у 61 хворих (100%), ожиріння у 61 хворих (100%), ІХС у 40 хворих (65,57%), церебральний атеросклероз у 40 хворих (65,57%), ГУ у 50 хворих (81,97%).

У таблиці 2.6 вказано розмір, локалізацію конкрементів, характер ураження у хворих 1 основної групи на УН, коморбідний з МС.

Таблиця 2.6 – Розміри та локалізація конкрементів у хворих на УН, коморбідний з МС, які приймали кверцетин

Тривалість захворювання на СКХ	Розміри конкрементів (мм)			Локалізація конкрементів		Характер ураження	
	від 1 до 5 мм	від 5 до 10 мм	від 11 до 20 мм	ЧБС нирок	Сечовід	Одно-бічні	Дво-бічні
Від 1 до 5 років	16	14	1	11	24	27	4
Від 6 до 10 років	4	5	6	12	4	11	4
Від 11 років і більше	6	3	6	6	4	12	3

Хворим 1 групи були проведені наступні оперативні (див. табл. 2.4) втручання: ПНЛ у 9 (14,7%) осіб, УРС+КЛТ у 17 (27,8%) хворих, ДЛТ– у 12 (19,6%) пацієнтів, внутрішнє стентування верхніх сечових шляхів – у 10 (16,9%) пацієнтів, перкутанна нефростомія – у 1 (1,6%) хворого, самостійне відходження каменя відбулося у 7 осіб (11,4%) і відкрите оперативне втручання проведено у 5 (8,2%) пацієнтів.

Хворим цієї групи протягом 6 місяців призначали кверцетин 0,04 г по 1 таблетці 3 рази на добу за 30 хвилин до прийому їжі крім традиційної терапії та лікарських препаратів, які корегують метаболічні порушення.

У групі здорових осіб (n=41) було 14 чоловіків (34,15%) та 27 жінок (65,85%) віком від 21 до 68 років (середній вік був $37,88 \pm 2,04$ років).

2.2 Методи дослідження

Поряд із вивченням даних анамнезу, об'єктивним оглядом хворі на УН підлягали інструментальному та лабораторному обстеженню згідно з протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України №1 – 1/152 (п.а 2) від 06.03.2003 р. «СКХ, камені нирки».

Для дослідження стану хворих на УН та УН, коморбідного з МС проводили дослідження за допомогою рентгенологічних, УЗД, біохімічних, МАС - спектрометричних та статистичних методів.

Згідно протоколу хворим, які увійшли в дослідження, проведено фізикальний огляд (контроль рівня АТ, пальпація, огляд, аускультация.), лабораторні та інструментальні дослідження: загальний аналіз крові та сечі, рН сечі, вимірювання ОЖ, маси тіла, ІМТ, УЗД нирок, доплерографія, рентгенологічне дослідження нирок (оглядова та екскреторна урографія), радіоізотопна ренографія, електрокардіографія.

УЗД нирок та верхніх сечових шляхів досліджували на апараті «Acuson NX2» з використанням датчика «Convex C5-2V» для доплерографії та визначали індекс резистентності (ІР, ІR), індекс пульсаційний (ІП, PI), індекс діастолічний (С/Д, S/D) на середній сегментарній нирковій артерії.

Діагностика МС відбувалася згідно рекомендаціям міжнародної федерації діабету від 2005 року (Alberti K.J. et al, 2006) та базувалася на виявленні у хворих на УН центрального типу ожиріння (об'єм талії у чоловіків більше 94 см та більше 80 см у жінок, ІМТ>25) та двох додаткових критеріїв, що свідчили про наявність МС.

В якості біохімічних матеріалів використовували показники, які характеризували функціональний стан нирок, стан пуринового, ліпідного,

вуглеводного, електролітного обміну, процесів кристалізації та екскреції каменеутворюючих сполук, процесів ПОЛ та АОС, ОМБ у хворих.

Рівень креатиніну в сироватці крові визначали ферментативним методом за допомогою набору Cormay Liqwick Cor CREATININE, Польща (реакція Яффе по методу Поппера). Рівень сечовини в сироватці крові визначали ферментативним, кінетичним методом з використанням уреазу та глутаматдегідронази за допомогою набору Cormay Liqwick Cor-UREA, Польща.

ШКФ визначали по формулі Кокрофта-Голта (Cockroff-Gault), мл/хв/1,73м².
$$\text{ШКФ} = (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)} \times 0,85 \text{ (для жінок)} / 0,81 \times \text{креатинін сироватки (мкмоль/л)}.$$

Стан пуринового обміну визначали ензиматичним, колориметричним методом з уріказою та пероксидазою (Liqwick Cor-UA, Польща) і оцінювали по рівню СК у сироватці крові та сечі та активності ксантиноксидази у сироватці крові. Концентрацію СК у сечі визначали набором реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна, м. Дніпро. Активність ксантиноксидази у сироватці крові визначали по рівню утвореної у результаті реакції СК [132]. Рівень утвореної СК визначали спектрофотометрично при $\lambda=293$ нм. Результати виражали у нмоль СК на мл сироватки за хвилину.

Проміжні з'єднання (прекурсори) утворення СК ЦТК та амінокислотного обміну визначали по рівню лимонної кислоти у сироватці крові по здатності іонів феруму утворювати стійкі цитратні комплекси [133] та глутаміну у сироватці крові по методу тонкошарової хроматографії (VCM Diagnostic) [134].

Показники інгібіторів кристалізації оцінювали по рівню магнію у сечі та сироватці крові на біохімічному аналізаторі «ACCENT-200» за допомогою діагностичного набору Cormay, Accent-200 MG, Польща.

Показники екскреції каменеутворюючих сполук визначали по рівню неорганічного фосфору (набір Cormay, Accent-200 Phosphorus, Польща, на біохімічному аналізаторі «ACCENT-200»). Рівень натрію, калію та кальцію іонізованого у сироватці крові визначали на аналізаторі концентрації електролітів АЕК-01 «Кверти Мед», а рівень калію, натрію та кальцію іонізованого в сечі – на

аналізаторі для вимірювання електролітів «E-Lyte Plus». РН сечі вимірювали за допомогою індикаторних тест полосок («Норма», Україна). Визначали добовий діурез.

Показники ліпідного обміну у сироватці крові оцінювали по рівню ЗХС та ТГ колориметричним, ензиматичним методом діагностичними наборами, (Cormay, Польща), ммоль/л; ХС ЛПВЩ колориметричним та преципітуючим методом, ммоль/л; ХС ЛПНЩ по формулі $\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПДНЩ} + \text{ХС ЛПВЩ})$, ммоль/л [135]; ХС ЛПДНЩ по формулі $\text{ТГ}/5 \times 2,29$, ммоль/л; β -ЛП (ЛПНЩ+ЛПДНЩ), умов.од. (по Бурштейну, Самай) [135]; ХІА (по формулі: $\text{ХІА} = 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}/\text{ХС ЛПВЩ}$); відношенню ЗХС/ХС ЛПНЩ; відношенню ХС ЛПВЩ/ХС ЛПНЩ [135].

ТГ визначали колориметричним, ензиматичним методом з гліцерофосфорною оксидазою. Визначення β - та пре- β -ЛП у сироватці крові проводили турбідиметричним методом.

Оцінка показників вуглеводного обміну проводилася по рівню глюкози (глюкозоксидазним методом, Cormay, Польща), HbA1c швидким іонно-обмінним методом відокремлення на смолі, Bio Systems, Іспанія.

Показники процесів ПОЛ та АОС оцінювали по вмісту ТБК-АП по реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [136]. Вміст ДК [135] та ТК [135] вищих жирних кислот вивчали спектрофотометрично у гептановому екстракті. Вміст α -ТФ досліджували спектрофотометрично у гептановому екстракті за методикою Y. Viery, A. Feels [137]. Активність ГР вивчали спектрофотометрично по зниженню НАДФ. Н₂ [138].

Для вивчення стану ПОБ досліджували показники ОМБ за методикою Є.Є.Дубініної та співавторів. Оптичну густину реєстрували на спектрофотометрі при довжині хвилі 356 нм і 370 нм (кетопохідні нейтрального характеру) та 430 нм і 530 нм (альдегідопoxidні основного характеру) [134].

Дослідження показників здійснювалося: при госпіталізації, через 7 діб, через 14 діб, через 60 діб, через 3-6 місяців.

Фізико-хімічні методи дослідження: визначення складу каменів методом рідинної хроматомасспектрометрії. Для дослідження складу каменів

використовувався прилад LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат, діодно-матричний детектор); одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120 з іонізацією у електро-спреї (ESI); Open LAB CDS Software.

Оцінку якості життя хворих на УН та УН, коморбідного з МС проводили за допомогою Вісконсінського опитувальника [139] (Wisconsin Stone Quality of Life Questionnaire, WISQOL). Опитувальник включав 28 питань, розділених на 4 домена: соціальний вплив (СВ), емоційний вплив (ЕВ), вплив на здоров'я (ВЗ) та вплив на життєву активність (ВЖ). За допомогою опитувальника оцінювався стан пацієнта, пов'язаний виключно з наявністю СКХ. Обробка даних виконувалася з використанням пакету прикладних програм Microsoft Excel на основі алгоритму, розробленому університетом Wisconsin-Madison [139].

2.3 Методи статистичного аналізу

Результати представлені в роботі, отримані на персональному комп'ютері в програмі «STATISTICA® for Windows 13.0» (StatSoft Inc., США, ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Дані клініко-лабораторних досліджень заносились в електронну та паперову базу даних. Визначались традиційні описові дані варіаційної статистики (середня арифметична, стандартна похибка, стандартне відхилення). Кількісні безперервні дані лабораторних досліджень у разі нормального розподілу представлені у вигляді середніх величин із стандартним відхиленням. Якісні характеристики представлені у відсотках. Порівняння отриманих результатів з умовною нормою та в динаміці для безперервних даних проведено за допомогою параметричного критерію t Ст'юдента. Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Використання зазначеного комплексу статистичних методів забезпечило достовірність отриманих результатів та можливість їх використання для наукової інтерпретації [140].

РОЗДІЛ 3

СТАН НИРОК І ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА УРАТНИЙ НЕФРОЛІТІАЗ ТА УРАТНИЙ НЕФРОЛІТІАЗ, КОМОРБІДНИЙ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ПРОТЯГОМ ТРАДИЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

3.1. Функціональний стан нирок та біохімічні показники у хворих на уратний нефролітаз протягом традиційної терапії

3.1.1 Показники функціонального стану нирок

У контрольній групі на УН зріст хворих сягав $1,72 \pm 0,1$ м при вазі $72,36 \pm 0,96$ кг, ІМТ рівнявся $24,34 \pm 0,14$ кг/м², а загальна ОЖ до лікування рівнялась $84,80 \pm 0,88$ см. У осіб чоловічої статі вона була в межах $89,17 \pm 0,88$ см, а у жінок — $78,42 \pm 0,41$ см. Протягом лікування через 3-6 місяців вага пацієнтів не достовірно підвищувалася і рівнялася $72,61 \pm 0,95$ кг, ІМТ не змінився ($24,36 \pm 0,13$ кг/м²), а ОЖ у хворих залишалася без суттєвих змін (загальна – $84,58 \pm 0,89$ см, у чоловіків – $88,97 \pm 0,91$ см, у жінок – $78,17 \pm 0,45$ см).

У результаті проведеного дослідження встановлено (табл. 3.1), що рівень креатиніну у хворих на УН до лікування становив $131,18 \pm 2,70$ мкмоль/л ($p < 0,05$), порівняно з нормою ($65,14 \pm 2,92$ мкмоль/л), що свідчило про погіршення азотовидільної функції нирок.

У хворих 3 групи спостерігалось достовірне зниження рівня креатиніну через 14 діб ($122,0 \pm 2,72$ мкмоль/л; $p < 0,05$), через 60 діб та 3-6 місяців спостереження ($120,0 \pm 3,10$ мкмоль/л; $p < 0,05$ і $106,0 \pm 2,81$ мкмоль/л; $p < 0,05$) відповідно.

Рівень сечовини до лікування в порівнянні з нормою підвищувався у хворих на УН з $5,36 \pm 0,27$ ммоль/л до $9,51 \pm 0,22$ ммоль/л ($p < 0,05$). Водночас рівень сечовини достовірно при УН підвищувався, порівняно з нормою в усі терміни спостереження та через 3-6 місяців дорівнював $11,31 \pm 0,32$ ммоль/л ($p < 0,05$).

За такої умови обернено пропорційно спостерігалися зміни ШКФ до лікування. Так, у порівнянні з нормою, у хворих на УН, рівень цього показника знижувався з $95,27 \pm 6,94$ мл/хв/1,73 м² до $72,45 \pm 1,85$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$), що пов'язано з погіршенням функціонального стану нирок. ШКФ у хворих на УН підвищувалася через 60 діб ($89,60 \pm 1,60$ мл/хв/1,73 м²; $p < 0,05$) і 3-6 місяців ($94,70 \pm 1,62$ мл/хв/1,73 м²; $p < 0,05$) відповідно.

Таким чином, у 3 групі хворих вже на початку лікування спостерігалось суттєве погіршення функціонального стану нирок, яке покращувалося через 60 діб та через 3-6 місяців.

Таблиця 3.1 — Показники функціонального стану нирок в сироватці крові у хворих на УН протягом традиційної терапії

Показник	Норма n=41	До лікування n=59	Через 7 діб n=59	Через 14 діб n=59	Через 60 діб n=59	Через 3-6 місяців n=59
Креатинін, мкмоль/л	$65,14 \pm 2,92$	$131,18 \pm 2,70^*$	$125,75 \pm 3,59^*$ $p > 0,05$	$122,0 \pm 2,72^*$ $p < 0,05$	$120,0 \pm 3,10^*$ $p < 0,05$	$106,0 \pm 2,81^*$ $p < 0,05$
Сечовина, ммоль/л	$5,36 \pm 0,27$	$9,51 \pm 0,22^*$	$10,11 \pm 0,29^*$ $p > 0,05$	$10,42 \pm 0,27^*$ $p < 0,05$	$11,08 \pm 0,33^*$ $p < 0,05$	$11,31 \pm 0,32^*$ $p < 0,05$
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$95,27 \pm 6,94$	$72,45 \pm 1,85^*$	$74,53 \pm 2,31^*$ $p > 0,05$	$79,0 \pm 1,85^*$ $p > 0,05$	$89,60 \pm 1,60^*$ $p < 0,05$	$94,70 \pm 1,62^*$ $p < 0,05$

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

Стан і динаміка ниркового кровотоку правої та лівої нирки представлена в таблиці 3.2 та 3.3 з діагностованими конкрементами у хворих на УН за показниками доплерографії. Встановлено, що IR до лікування у враженій правій нирці у хворих на УН достовірно збільшувався ($0,69 \pm 0,02$; $p < 0,05$) у порівнянні з показником неураженої нирки у здорових людей ($0,57 \pm 0,01$), що свідчило про вірогідне зростання IR в судинах нирки та погіршення її кровопостачання. Одночасно до лікування спостерігалось збільшення PI ($1,45 \pm 0,07$; $p < 0,05$) відносно рівня індекса правої нирки донорів ($0,76 \pm 0,04$) як наслідок погіршення напруженоеластичних властивостей судин нирки при УН та максимальної швидкості кровотока. У хворих контрольної групи

достовірно збільшувалось сістоло-діастолічне співвідношення ($3,56 \pm 0,25$; $p < 0,05$) S/D, порівняно ($2,32 \pm 0,07$) з показником у здорових людей, що характеризувало погіршення стану серцево-судинної діяльності. Через 3-6 місяців всі показники (IR, PI та S/D) не суттєво збільшилися порівняно з початковими величинами, але достовірно були більшими у правій патологічній нирці відносно норми у здорових осіб і сягали $0,74 \pm 0,02$; $1,50 \pm 0,07$ та $3,92 \pm 0,26$ відповідно.

Таблиця 3.2 — Динаміка показників доплерографії правої ураженої нирки у хворих на УН при традиційній терапії

Показники у хворих 3 групи	Показники правої нирки у здорових осіб (n=41)	Термін лікування	
		До лікування (n=31)	Через 3-6 місяців (n=31)
IR	$0,57 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,02^*$	$0,74 \pm 0,02^*$ $p > 0,05$
PI	$0,76 \pm 0,04$	$1,45 \pm 0,07^*$	$1,50 \pm 0,07^*$ $p > 0,05$
S/D	$2,32 \pm 0,07$	$3,56 \pm 0,25^*$	$3,92 \pm 0,26^*$ $p > 0,05$

Примітка: * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

У хворих з уратними каменями в лівій нирці відбувалися (табл. 3.3) аналогічні зміни протягом традиційної терапії.

Таблиця 3.3 — Динаміка показників доплерографії лівої ураженої нирки у хворих на УН при традиційній терапії

Показники	Показники лівої нирки у здорових осіб (n=41)	Термін лікування	
		До лікування (n=28)	Через 3-6 місяців (n=28)
IR	$0,57 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,01^*$	$0,79 \pm 0,02^*$ $p < 0,05$
PI	$0,76 \pm 0,06$	$1,36 \pm 0,08^*$	$1,54 \pm 0,09^*$ $p > 0,05$
S/D	$2,49 \pm 0,15$	$3,26 \pm 0,21^*$	$3,91 \pm 0,25^*$ $p > 0,05$

Примітка: * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

Спостерігалось підвищення IR, PI та S/D у хворих на УН, порівняно з нормою у донорів відповідно до $0,68 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), до $1,36 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) та до $3,26 \pm 0,21$

($p < 0,05$) відповідно. Вірогідне збільшення IR виявлено через 3-6 місяців лікування до $0,79 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) в порівнянні з попереднім терміном ($0,68 \pm 0,01$). PI та S/D збільшувалися в цей термін у вигляді тенденції. При цьому через 3-6 місяців лікування у порівнянні з групою здорових осіб спостерігалось достовірне збільшення у лівій нирці IR ($0,79 \pm 0,02$; $p < 0,05$); PI до $1,54 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) і S/D до $3,91 \pm 0,25$ ($p < 0,05$).

Отже, у хворих на УН в нирках внаслідок достовірного погіршення напруженоеластичних властивостей стінок судин зростає IR судин та зменшується швидкість кровотока в правій (IR= $0,74 \pm 0,02$; $p > 0,05$) та лівій ($0,79 \pm 0,02$; $p < 0,05$) патологічних нирках зі збільшенням систоло-діастолічного співвідношення (S/D= $3,92 \pm 0,26$; $p > 0,05$), що приводить до зниження кровопостачання нирок та погіршення їх функціональної здібності.

3.1.2 Динаміка показників пуринового обміну та прекурсорів сечової кислоти

Результати дослідження (табл. 3.4) показали, що у хворих контрольної групи до лікування достовірно підвищувався рівень СК як у крові ($368,04 \pm 15,62$ мкмоль/л; $p < 0,05$), порівняно з нормою ($202,63 \pm 5,25$ мкмоль/л) так і у сечі ($6,52 \pm 0,22$ ммоль/л/доб.; $p < 0,05$) відносно норми ($1,96 \pm 0,05$ ммоль/л/доб.).

Рівень СК у сироватці крові через 60 діб лікування традиційною терапією у хворих на УН підвищився до $424,69 \pm 18,67$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та більш суттєве збільшення було через 3-6 місяців лікування ($463,83 \pm 18,12$ мкмоль/л; $p < 0,05$). Також визначалося збільшення рівня СК у сечі в ті ж терміни спостереження ($7,96 \pm 0,18$ ммоль/л/доб. та $8,39 \pm 0,17$ ммоль/л/доб. відповідно).

Дослідження рівня рН сечі виявило, що до лікування у 3 групі хворих спостерігалось зниження цього показника на відміну від норми з $6,66 \pm 0,04$ до $5,02 \pm 0,08$ ($p < 0,05$). Протягом лікування рівень рН сечі коливався від $5,02 \pm 0,08$ до $5,50 \pm 0,11$ ($p < 0,05$), що вказувало на кисле середовище сечі при уратних каменях у хворих.

Таблиця 3.4 – Динаміка змін показників пуринового обміну у хворих на УН протягом традиційної терапії

Показник	Норма n=41	До лікування n=59	Через 7 діб n=59	Через 14 діб n=59	Через 60 діб n=59	Через 3-6 місяців n=59
СК у сироватці крові, мкмоль/л	202,63± 5,25	368,04± 15,62*	383,28± 18,12* p>0,05	409,36± 13,98* p>0,05	424,69± 18,6* p<0,05	463,83± 18,12* p<0,05
СК у сечі, ммоль/л/доб.	1,96± 0,05	6,52± 0,22*	5,98±0,29* p>0,05	6,80±0,18* p>0,05	7,96±0,18* p<0,05	8,39±0,17* p<0,05
pH сечі	6,66± 0,04	5,02± 0,08*	4,96±0,07* p>0,05	4,85±0,05* p>0,05	5,0±0,08* p>0,05	5,50±0,11* p<0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

Серед показників пуринового обміну ксантинооксидаза є ключовим ферментом – молібденвмісним, який каталізує окиснення гіпоксантину в ксантин та ксантину у СК. У результаті дослідження активність ксантинооксидази (табл. 3.5) в сироватці крові хворих на УН достовірно збільшувалася на початку лікування з 3,66±0,32 нмоль/мл.хв до 5,50±0,45 нмоль/мл.хв (p<0,05). В процесі лікування традиційними засобами спостерігалось вірогідне збільшення активності ксантинооксидази до 6,81±1,01 нмоль/мл.хв (p<0,05) через 3-6 місяців, що сприяло прогресуючому підвищенню рівня СК у сироватці крові та сечі хворих на УН і підтверджувало центральне значення фермента в метаболізмі пуринів та утворення СК.

Таблиця 3.5 – Стан прекурсорів утворення СК у хворих на УН протягом традиційної терапії

Показник	Норма n=41	До лікування n=59	Через 14 діб n=59	Через 3-6 місяців n=59
Ксантинооксидаза у сироватці крові, нмоль/мл.хв	3,66±0,32	5,50±0,45*	6,19±0,62* p<0,05	6,81±1,01* p<0,05
Лимонна кислота у сироватці крові, мг/л	208,0±25,90	300,50±20,28*	301,30±19,85* p>0,05	349,50±30,72* p<0,05
Глутамін у сироватці крові, мкмоль/л	141,0±4,32	223,71±9,24*	198,57±21,95* p>0,05	192,10±19,63* p>0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

Лимонна кислота є основним енергетичним субстратом ЦТК та надавала виразний вплив на обмін пуринів. Водночас лимонна кислота, беручи участь у циклі

Кребса, безпосередньо пов'язана через свої метаболіти з синтезом глутаміну та пуринових основ. Цим метаболітом є α -кетоглютарова кислота. Продуктом катаболізму пуринових основ в організмі є СК. За такої умови було вивчено стан основних прекурсорів утворення СК у хворих на УН.

Рівень лимонної кислоти у сироватці крові у хворих до лікування достовірно збільшувався до $300,50 \pm 20,28$ мг/л ($p < 0,05$) у порівнянні з нормою ($208,0 \pm 25,90$ мг/л). Водночас у хворих контрольної групи протягом лікування традиційними засобами спостерігалось вірогідне підвищення рівня лимонної кислоти через 3-6 місяців до $349,50 \pm 30,72$ мг/л ($p < 0,05$), як відносно норми, так і відносно попередніх термінів, що свідчило про участь субстрату ЦТК у синтезі СК.

Аналогічно лимонній кислоті рівень глутаміну у сироватці крові до лікування підвищувався декілька повільніше до $223,71 \pm 9,24$ мкмоль/л ($p < 0,05$), порівняно з нормою $141,0 \pm 4,32$ мкмоль/л. За цих обставин протягом спостереження рівень глутаміну починав не достовірно зменшуватися через 14 діб лікування до $198,57 \pm 21,95$ мкмоль/л ($p > 0,05$) та через 3-6 місяців до $192,10 \pm 19,63$ мкмоль/л ($p > 0,05$), але в усі терміни дослідження рівень глутаміну був достовірно вище норми, що сприяло збільшенню синтезу СК у хворих.

Таким чином, у хворих на УН до лікування спостерігалось підвищення рівня СК як у сироватці крові так і у сечі, що обумовлено значним підвищенням активності ксантинооксидази, а також рівня прекурсорів утворення СК – лимонної кислоти та глутаміну на тлі високого рівня рН сечі.

Отже, особливістю порушення пуринового обміну у хворих третьої групи є збільшення активності ксантинооксидази, порушень ЦТК (лимонна кислота крові) та амінокислотного обміну (глутамін крові) як прекурсорів утворення СК і визначено їх взаємозв'язок з рівнем кислотності у сечі.

3.1.3 Показники ліпідного та вуглеводного обміну

В табл. 3.6 показано, що рівень ХС ЛПВЩ у хворих на УН до лікування знижувався, порівняно з нормою ($1,83 \pm 0,02$ ммоль/л) і рівнявся $1,32 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Таблиця 3.6 – Характеристика стану показників метаболічних порушень у хворих на УН протягом традиційної терапії

Показник	Норма n=41	До лікування n=59	Через 7 діб n=59	Через 14 діб n=59	Через 60 діб n=59	Через 3-6 місяців n=59
ЗХС, ммоль/л	$4,45 \pm 0,11$	$4,98 \pm 0,17$	$5,08 \pm 0,17$ $p > 0,05$	$5,20 \pm 0,14^*$ $p > 0,05$	$5,66 \pm 0,16^*$ $p < 0,05$	$6,05 \pm 0,15^*$ $p < 0,05$
ТГ, ммоль/л	$1,01 \pm 0,06$	$1,12 \pm 0,10$	$1,40 \pm 0,09^*$ $p > 0,05$	$1,35 \pm 0,08^*$ $p > 0,05$	$1,66 \pm 0,12^*$ $p < 0,05$	$1,72 \pm 0,11^*$ $p < 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,83 \pm 0,02$	$1,32 \pm 0,06^*$	$1,31 \pm 0,07^*$ $p > 0,05$	$1,32 \pm 0,06^*$ $p > 0,05$	$1,16 \pm 0,06^*$ $p > 0,05$	$1,00 \pm 0,43^*$ $p < 0,05$
β -ЛП, (ЛПНЩ+ ЛПДНЩ), ум.одиниці	$39,53 \pm 1,64$	$60,36 \pm 3,85^*$	$56,64 \pm 1,79^*$ $p > 0,05$	$53,50 \pm 2,92^*$ $p > 0,05$	$79,38 \pm 3,98^*$ $p < 0,05$	$73,43 \pm 1,96^*$ $p < 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,00 \pm 0,11$	$3,19 \pm 0,12^*$	$3,12 \pm 0,12^*$ $p > 0,05$	$3,22 \pm 0,12^*$ $p > 0,05$	$3,80 \pm 0,17^*$ $p < 0,05$	$4,03 \pm 0,21^*$ $p < 0,05$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,46 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,03^*$ $p < 0,05$	$0,61 \pm 0,04^*$ $p > 0,05$	$0,76 \pm 0,07^*$ $p < 0,05$	$0,81 \pm 0,09^*$ $p < 0,05$
ЗХС/ХСЛП ВЩ	$2,44 \pm 0,06$	$3,96 \pm 0,17^*$	$4,20 \pm 0,24^*$ $p > 0,05$	$4,29 \pm 0,27^*$ $p > 0,05$	$5,11 \pm 0,35^*$ $p < 0,05$	$5,47 \pm 0,58^*$ $p < 0,05$
ХІА	$1,44 \pm 0,06$	$2,87 \pm 0,16^*$	$3,20 \pm 0,23^*$ $p > 0,05$	$3,18 \pm 0,28^*$ $p > 0,05$	$3,94 \pm 0,38^*$ $p < 0,05$	$4,10 \pm 0,60^*$ $p < 0,05$
ХС ЛПВЩ/ ХС ЛПНЩ	$1,03 \pm 0,074$	$0,43 \pm 0,02^*$	$0,44 \pm 0,03^*$ $p > 0,05$	$0,44 \pm 0,03^*$ $p > 0,05$	$0,36 \pm 0,03^*$ $p > 0,05$	$0,28 \pm 0,03^*$ $p < 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	$4,15 \pm 0,10$	$4,09 \pm 0,12$	$4,21 \pm 0,12$ $p > 0,05$	$4,49 \pm 0,09$ $p < 0,05$	$4,32 \pm 0,12$ $p > 0,05$	$4,37 \pm 0,08$ $p > 0,05$
НbA1c, %		$5,29 \pm 0,11$				$5,23 \pm 0,11$ $p > 0,05$

Примітка: * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

Підвищення рівня ХС ЛПНЩ і β -ЛП у хворих на УН було достовірно більшим, відповідно $3,19 \pm 0,12$ ммоль/л та $60,36 \pm 3,85$ ммоль/л, на відміну від норми. Водночас рівень інтегральних показників ХІА, відношення ЗХС/ХС ЛПВЩ підвищувався достовірно, а відношення ХС ЛПВЩ /ХС ЛПНЩ знижувалося. Вміст ТГ та β -ЛП збільшувався істотно через 60 діб та через 3-6 місяців. Водночас рівень ХС ЛПДНЩ

збільшувався ідентично ТГ – достовірно через 7 діб, через 60 діб і через 3-6 місяців. Рівень ХС ЛПВЩ статистично достовірно знижувався тільки через 3-6 місяців спостереження до $1,0 \pm 0,43$ ммоль/л ($p < 0,05$). Протягом тривалого спостереження відзначалася позитивна і найбільш виразна динаміка і за інтегральними показниками. Вірогідне збільшення рівня глюкози спостерігалось через 14 діб лікування традиційними засобами до $4,49 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на УН контрольної групи спостерігалось погіршення стану ліпідного обміну через 60 діб та через 3-6 місяців лікування за рахунок підвищення рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ, ЗХС, ХС ЛПНЩ та зниження рівня ХС ЛПВЩ.

3.1.4 Стан перекисного окиснення ліпідів та окислювальної модифікації білків

У хворих контрольної групи на початку лікування рівень ТБК-АП та ТК достовірно підвищувався у порівнянні з нормою (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Динаміка змін показників ПОЛ та АОС у хворих на УН протягом традиційної терапії

Показник	Норма n=41	До лікування n=59	Через 7 діб n=59	Через 14 діб n=59	Через 60 діб n=59	Через 3-6 місяців n=59
ТБК-АП, мкмоль/мл	$0,36 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,04^*$	$0,86 \pm 0,02^*$ $p < 0,05$	$0,95 \pm 0,01^*$ $p < 0,05$	$1,06 \pm 0,03^*$ $p < 0,05$	$1,12 \pm 0,03^*$ $p < 0,05$
ДК, мкмоль/мл	$0,51 \pm 0,01$	$1,89 \pm 0,17^*$	$2,18 \pm 0,15^*$ $p > 0,05$	$2,35 \pm 0,08^*$ $p < 0,05$	$2,44 \pm 0,06^*$ $p < 0,05$	$2,79 \pm 0,05^*$ $p < 0,05$
ТК, мкмоль/мл	$0,040 \pm 0,003$	$0,083 \pm 0,006^*$	$0,085 \pm 0,007^*$ $p > 0,05$	$0,093 \pm 0,006^*$ $p > 0,05$	$0,114 \pm 0,004^*$ $p > 0,05$	$0,124 \pm 0,004^*$ $p < 0,05$
α -ТФ, мкмоль/мл	$14,9 \pm 0,41$	$6,60 \pm 0,27^*$	$5,98 \pm 0,19^*$ $p < 0,05$	$4,37 \pm 0,24^*$ $p < 0,05$	$3,92 \pm 0,14^*$ $p < 0,05$	$3,52 \pm 0,13^*$ $p < 0,05$
ГР, мкмоль/л·ч	$20,4 \pm 0,76$	$16,49 \pm 0,86^*$	$14,65 \pm 0,83^*$ $p > 0,05$	$14,84 \pm 0,72^*$ $p > 0,05$	$12,58 \pm 0,61^*$ $p < 0,05$	$10,78 \pm 0,37^*$ $p < 0,05$

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

Найбільш істотно підвищувався до лікування рівень ДК з $0,51 \pm 0,01$ мкмоль/мл до $1,89 \pm 0,17$ мкмоль/мл ($p < 0,05$). Водночас рівень ендogenous α -ТФ та активність ГР зменшувалися достовірно. Значне підвищення ТБК-АП спостерігалось через 60 діб до $1,06 \pm 0,03$ мкмоль/мл ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців до $1,12 \pm 0,03$ мкмоль/мл ($p < 0,05$).

Підвищення рівня проміжного продукту ДК відмічалось через 14 діб, через 60 діб та через 3-6 місяців. За такої умови вміст ендogenous α-ТФ та активність ГР знижувалися суттєво через 60 діб, та через 3-6 місяців спостереження. Таким чином, проведенні дослідження показують, що зміни показників функціонального стану нирок протікають на тлі порушень процесів ПОЛ та АОС у хворих на УН.

Вміст кетопохідних нейтрального характеру ОМБ-356 та ОМБ-370, а також альдегідопохідних основного характеру ОМБ-430 збільшувався у контрольній групі до лікування у порівнянні з нормою, що вказувало на активацію ПОБ, виражені зміни стану біологічних мембран та виснаження захисних механізмів (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Характеристика показників ПОБ у хворих на УН

Показник	Норма n=41	До ліку- вання n=59	Через 7 діб n=59	Через 14 діб n=59	Через 60 діб n=59	Через 3-6 місяців n=59
ОМБ-356, ум.од.	0,224± 0,040	0,300± 0,020*	0,290± 0,020* p>0,05	0,360± 0,040* p>0,05	0,370± 0,020* p<0,05	0,420± 0,010* p<0,05
ОМБ-370, ум.од.	0,288± 0,006	0,350± 0,030*	0,360± 0,020* p>0,05	0,380± 0,010* p>0,05	0,390± 0,010* p>0,05	0,510± 0,020* p<0,05
ОМБ-430, ум.од.	0,150± 0,003	0,200± 0,005*	0,180± 0,007* p>0,05	0,220± 0,016* p>0,05	0,220± 0,005* p>0,05	0,250± 0,018* p<0,05
ОМБ-530, ум.од.	0,060± 0,001	0,050± 0,004	0,048± 0,002 p>0,05	0,051± 0,003 p>0,05	0,051± 0,001 p>0,05	0,052± 0,001 p>0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

У процесі лікування хворих третьої групи спостерігалось протягом 60 діб та 3-6 місяців збільшення вмісту кетопохідних нейтрального характеру ОМБ-356 до 0,370±0,020 (p<0,05) та до 0,420±0,010 (p<0,05) відповідно. Рівень ОМБ-370 та ОМБ-430 підвищувався через 3-6 місяців, що вказувало на достовірне прогресування вмісту дифенілгідразонів.

3.1.5 Показники екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації

У хворих на УН спостерігалось підвищення рівня калію у сечі до лікування та зниження у сироватці крові достовірно через 60 діб та через 3-6 місяців спостереження (табл. 3.9, 3.10).

Таблиця 3.9 — Динаміка змін показників електролітного складу у сироватці крові у хворих на УН протягом традиційної терапії

Показник	Норма n=41	До лікування n=59	Через 7 діб n=59	Через 14 діб n=59	Через 60 діб n=59	Через 3-6 місяців n=59
Калій, ммоль/л	4,59± 0,08	5,02± 0,19	4,59±0,08 p>0,05	4,52±0,12 p>0,05	4,42±0,12 p<0,05	4,43±0,19 p<0,05
Натрій, ммоль/л	134,77± 1,25	156,8± 2,89*	143,6± 0,87* p<0,05	143,2± 0,95* p<0,05	144,1± 1,54* p<0,05	139,3±1,69* p<0,05
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,21± 0,01	1,04± 0,03*	1,15±0,01 p<0,05	1,15±0,01 p<0,05	1,16±0,01 p<0,05	1,05±0,01* p<0,05
Фосфор неорганічний, ммоль/л	1,33± 0,66	1,86± 0,08*	1,69±0,10* p>0,05	1,58±0,25* p>0,05	1,40±0,12 p<0,05	1,38±0,07 p<0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

Рівень натрію у сироватці крові та сечі збільшувався у хворих контрольної групи у порівнянні з нормою. У хворих цієї групи зниження вмісту натрію у сироватці крові спостерігалось не істотно через 7 діб, через 14 діб, через 60 діб та через 3-6 місяців.

У хворих третьої групи до лікування спостерігалось зниження рівня кальцію іонізованого у сироватці крові у порівнянні з нормою з 1,21±0,01 ммоль/л до 1,04±0,03 ммоль/л (p<0,05). Нормалізація цього показника відбувалася у групі хворих на УН через 7 діб та через 14 діб (збільшення до 1,15±0,01 ммоль/л (p<0,05) та через 60 діб до 1,16±0,01 ммоль/л; p<0,05) відповідно. Через 14 діб спостереження відмічалось вірогідне підвищення рівня цього показника у сечі з 2,54±0,15 ммоль/доб. до 3,02±0,25 ммоль/доб. (p<0,05) та через 3-6 місяців до 3,13±0,20 ммоль/доб. (p<0,05) відповідно.

Вміст фосфору неорганічного у сироватці крові найбільш значно підвищувався у хворих до лікування у порівнянні з нормою з $1,33 \pm 0,66$ ммоль/л до $1,86 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$). Достовірне збільшення рівня фосфору неорганічного у сечі спостерігалось через 3-6 місяців до $41,01 \pm 3,89$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) та зменшення у сироватці крові через 60 діб ($1,40 \pm 0,12$ ммоль/л; $p < 0,05$) та через 3-6 місяців ($1,38 \pm 0,007$ ммоль/л; $p < 0,05$).

Таблиця 3.10 – Динаміка змін показників екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації у хворих на УН

Показник	Норма n=41	До лікування n=59	Через 14 діб n=59	Через 3-6 місяців n=59
Кальцій іонізований у сечі, ммоль/доб.	$2,41 \pm 0,27$	$2,54 \pm 0,15$	$3,02 \pm 0,25^*$ $p < 0,05$	$3,13 \pm 0,20^*$ $p < 0,05$
Фосфор неорганічний в сечі, ммоль/доб.	$30,41 \pm 5,13$	$33,59 \pm 4,05$	$35,48 \pm 2,99$ $p > 0,05$	$41,01 \pm 3,89^*$ $p < 0,05$
Натрій в сечі, ммоль/доб.	$183,09 \pm 4,21$	$266,90 \pm 16,24^*$	$246,36 \pm 17,59^*$ $p > 0,05$	$287,95 \pm 12,21^*$ $p > 0,05$
Калій в сечі, ммоль/доб.	$59,69 \pm 2,83$	$66,83 \pm 3,41^*$	$62,09 \pm 4,83$ $p > 0,05$	$64,66 \pm 3,97^*$ $p > 0,05$
Магній в сечі, ммоль/доб.	$4,71 \pm 0,36$	$3,79 \pm 0,35^*$	$3,60 \pm 0,39^*$ $p > 0,05$	$4,07 \pm 0,40^*$ $p > 0,05$
Магній в сироватці крові, ммоль/л	$0,86 \pm 0,02$	$0,83 \pm 0,02$	$0,81 \pm 0,02$ $p > 0,05$	$0,65 \pm 0,01^*$ $p < 0,05$
Добовий діурез, л	$1,53 \pm 0,04$	$1,16 \pm 0,05^*$	$1,16 \pm 0,04^*$ $p > 0,05$	$1,21 \pm 0,04^*$ $p > 0,05$

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

У результаті дослідження інгібіторів кристалізації виявлено достовірне зменшення рівня магнію у сечі у хворих на УН до лікування до $3,79 \pm 0,35$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) у порівнянні з нормою ($4,71 \pm 0,36$ ммоль/доб.). У процесі лікування відмічалось достовірне зниження рівня інгібітора кристалізації магнію у сироватці крові з $0,83 \pm 0,02$ ммоль/л до $0,65 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Важливим показником, який впливає на утворення уратних каменів є рівень добового діурезу. У хворих на УН відбувалося достовірне зменшення цього показника до лікування, через 14 діб та через 3-6 місяців спостереження у порівнянні з нормою.

3.2 Функціональний стан нирок та показників метаболічних порушень у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом

3.2.1 Функціональний стан нирок

У хворих 2 групи (група порівняння) на УН, коморбідного з МС загальна ОЖ до лікування була $110,30 \pm 1,01$ см, зокрема у чоловіків – $109,48 \pm 1,59$ см та у жінок – $110,73 \pm 1,34$ см. Через 3-6 місяців лікування ОЖ у хворих другої групи не достовірно зменшилася — загальна становила – $107,97 \pm 0,93$ см, у чоловіків була – $107,73 \pm 1,35$ см та у жінок – $108,10 \pm 1,24$ см відповідно. Вага хворих на початку лікування складала – $96,62 \pm 1,13$ кг, через 3-6 місяців лікування – $94,08 \pm 1,09$ кг. Зріст $1,69 \pm 0,1$ м. ІМТ до лікування рівнявся $33,90 \pm 0,38$ кг/м² та $33,08 \pm 0,37$ кг/м² через 3-6 місяців.

У результаті дослідження функціонального стану нирок у хворих 2 групи встановлено (табл. 3.11), що рівень креатиніну у сироватці крові до лікування суттєво збільшувався до $149,34 \pm 2,31$ мкмоль/л ($p < 0,05$) у порівнянні з нормою ($65,14 \pm 2,92$ мкмоль/л). Також спостерігалось значне збільшення рівня сечовини у сироватці крові у порівнянні з нормою до $10,19 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,05$), що вказувало на виразне погіршення функціонального стану нирок. Обернено пропорційно відмічалось зниження важливого маркера функціонального стану нирок ШКФ. Цей показник до лікування суттєво знижувався до $67,38 \pm 0,99$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$) у порівнянні з нормою ($95,27 \pm 6,94$ мл/хв/1,73 м²).

У процесі лікування спостерігалось зниження рівня креатиніну через 14 діб достовірно до $133,24 \pm 2,89$ ммоль/л ($p < 0,05$), через 60 діб – до $121,59 \pm 3,49$ ммоль/л ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців – до $118,93 \pm 2,60$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно.

Рівень сечовини знижувався, починаючи через 7 діб спостереження – до $9,14 \pm 0,29$ ммоль/л ($p < 0,05$) та прогресуючи знижувався через 14 діб – до $8,93 \pm 0,28$ ммоль/л ($p < 0,05$), через 60 діб – до $8,43 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців – до $7,37 \pm 0,23$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно.

ШКФ також обернено пропорційно підвищувалась достовірно через 7 діб до $74,68 \pm 1,29$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$), через 14 діб лікування до $71,59 \pm 1,79$ мл/хв/1,73 м²

($p < 0,05$), через 60 діб – до $86,07 \pm 2,05$ мл/хв/ $1,73$ м² ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців – до $87,62 \pm 1,78$ мл/хв/ $1,73$ м² ($p < 0,05$) відповідно. Таким чином, спостерігалось покращення функціонального стану нирок під впливом традиційної терапії та лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення.

Таблиця 3.11 — Характеристика показників функціонального стану нирок у хворих на УН, коморбідний з МС

Показник	Норма n=41	До лікування n=63	Через 7 діб n=63	Через 14 діб n=63	Через 60 діб n=63	Через 3-6 місяців n=63
Креатинін у сироватці крові, мкмоль/л	$65,14 \pm 2,92$	$149,34 \pm 2,31^*$	$145,88 \pm 2,96^*$ $p > 0,05$	$133,24 \pm 2,89^*$ $p < 0,05$	$121,59 \pm 3,49$ $p < 0,05$	$118,93 \pm 2,60^*$ $p < 0,05$
Сечовина у сироватці крові, ммоль/л	$5,36 \pm 0,27$	$10,19 \pm 0,19^*$	$9,14 \pm 0,29^*$ $p < 0,05$	$8,93 \pm 0,28^*$ $p < 0,05$	$8,43 \pm 0,25^*$ $p < 0,05$	$7,37 \pm 0,23^*$ $p < 0,05$
ШКФ, мл/хв/ $1,73$ м ²	$95,27 \pm 6,94$	$67,38 \pm 0,99^*$	$74,68 \pm 1,29^*$ $p < 0,05$	$71,59 \pm 1,79^*$ $p < 0,05$	$86,07 \pm 2,05^*$ $p < 0,05$	$87,62 \pm 1,78^*$ $p < 0,05$

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

Динаміку змін показників доплерографії показано в таблиці 3.12, 3.13. Так, у хворих 2 групи до лікування спостерігалось, у порівнянні з нормою, збільшення ІР у правій нирці до $0,69 \pm 0,016$ ($p < 0,05$); ПІ до $1,20 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) та С/Д – до $2,92 \pm 0,06$ ($p < 0,05$). У процесі лікування хворих 2 групи у правій нирці відмічалось зниження через 3-6 місяців рівня ІР до $0,59 \pm 0,010$ ($p < 0,05$), ПІ до $1,11 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) та С/Д до $2,55 \pm 0,05$ ($p < 0,05$) відповідно, що свідчило про покращення кровопостачання, напруженоеластичних властивостей судин, максимальної швидкості кровотоку.

Зміна показників доплерографії у хворих групи порівняння у лівій нирці відбувалася аналогічно. Так, рівень ПІ достовірно збільшувався до лікування до $1,18 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) та С/Д – до $2,79 \pm 0,07$ ($p < 0,05$). У процесі лікування у хворих другої групи через 3-6 місяців достовірно відбувалося зниження ІР з $0,64 \pm 0,01$ до $0,61 \pm 0,01$ ($p < 0,05$); ПІ – з $1,18 \pm 0,04$ до $1,02 \pm 0,05$ ($p < 0,05$) та С/Д – з $2,79 \pm 0,07$ до $2,62 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 3.12 — Показники доплерографії правої ураженої нирки у хворих на УН, коморбідний з МС

Показники у хворих 2 групи	Показники правої нирки у здорових осіб (n=41)	Термін лікування	
		До лікування (n=30)	Через 3-6 місяців (n=30)
IR	0,56±0,01	0,69±0,016*	0,59±0,010* p<0,05
PI	0,76±0,04	1,20±0,03*	1,11±0,03* p<0,05
S/D	2,32±0,07	2,92±0,06*	2,55±0,05* p<0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

Таблиця 3.13 — Динаміка показників доплерографії лівої ураженої нирки у хворих на УН при традиційній терапії

Показники у хворих 2 групи	Показники правої нирки у здорових осіб (n=41)	Термін лікування	
		До лікування (n=33)	Через 3-6 місяців (n=33)
IR	0,57±0,01	0,64±0,01	0,61±0,01* p<0,05
PI	0,76±0,06	1,18±0,04*	1,02±0,03* p<0,05
S/D	2,49±0,15	2,79±0,07*	2,62±0,02 p<0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

Отже, у хворих 2 групи у нирках покращувалися напруженоеластичні властивості стінок судин та стану серцево-судинної системи, а також спостерігалось збільшення швидкості кровотоку.

3.2.2 Стан метаболічних процесів

У результаті дослідження показників пуринового обміну у хворих 2 групи виявлено (табл. 3.14), що рівень СК у сироватці крові та сечі до лікування підвищувався значно у порівнянні з нормою до 516,80±18,53 мкмоль/л (p<0,05) та до 8,01±0,17 ммоль/л/доб. (p<0,05) відповідно.

У процесі лікування хворих групи порівняння спостерігалось вірогідне зниження рівня СК у сироватці крові через 14 діб до 437,34±11,52 мкмоль/л (p<0,05), через 60 діб – до 412,70±17,23 мкмоль/л (p<0,05) та через 3-6 місяців – до 385,0±22,49

мкмоль/л ($p < 0,05$) відповідно. Водночас рівень СК у сечі знижувався вже через 7 діб до $7,51 \pm 0,15$ ммоль/л/доб. ($p < 0,05$), через 60 діб до $6,42 \pm 0,18$ ммоль/л/доб. ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців спостереження до $5,72 \pm 0,11$ ммоль/л/доб. ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 3.14 – Характеристика стану показників пуринового обміну хворих на УН, коморбідний з МС

Показник	Норма n=41	До лікування n=63	Через 7 діб n=63	Через 14 діб n=63	Через 60 діб n=63	Через 3-6 місяців n=63
СК у сироватці крові, мкмоль/л	$202,63 \pm 5,25$	$516,80 \pm 18,53^*$	$485,49 \pm 18,23^*$ $p > 0,05$	$437,34 \pm 11,52^*$ $p < 0,05$	$412,70 \pm 17,23^*$ $p < 0,05$	$385,0 \pm 22,49^*$ $p < 0,05$
СК у сечі, ммоль/л/доб.	$1,96 \pm 0,05$	$8,01 \pm 0,17^*$	$7,51 \pm 0,15^*$ $p < 0,05$	$7,61 \pm 0,14^*$ $p > 0,05$	$6,42 \pm 0,18^*$ $p < 0,05$	$5,72 \pm 0,11^*$ $p < 0,05$
pH сечі	$6,66 \pm 0,04$	$4,51 \pm 0,08^*$	$4,62 \pm 0,06^*$ $p > 0,05$	$4,88 \pm 0,08^*$ $p < 0,05$	$5,88 \pm 0,08^*$ $p < 0,05$	$6,04 \pm 0,08^*$ $p < 0,05$

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

Дослідження рівня pH сечі виявило, що до лікування у другій групі хворих спостерігалось зниження цього показника до $4,51 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), порівняно з нормою ($6,66 \pm 0,4$). У процесі лікування pH сечі підвищувався до $4,88 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) через 14 діб, до $5,88 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) через 60 діб та до $6,04 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) через 3-6 місяців відповідно.

Ксантинооксидаза – ключовий фермент, який залучений в синтез СК в якості кінцевого метаболіту аденіннуклеотидів. Ось чому досліджено активність ксантинооксидази у хворих другої групи, яка підвищувалася до лікування до $5,12 \pm 0,37$ нмоль/мл.хв ($p < 0,05$) у порівнянні з нормою ($3,66 \pm 0,32$ нмоль/мл.хв) (табл. 3.15). Водночас у процесі лікування спостерігалось зниження активності ксантинооксидази через 14 діб до $3,98 \pm 0,46$ нмоль/мл.хв ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців до $3,13 \pm 0,21$ нмоль/мл.хв ($p < 0,05$) відповідно.

Виявлено, що у хворих групи порівняння до лікування на відміну від норми ($208,0 \pm 25,90$ мг/л) спостерігалось суттєве збільшення рівня лимонної кислоти у сироватці крові до $363,90 \pm 14,38$ мг/л ($p < 0,05$), а у процесі лікування значне зниження через 3-6 місяців до $223,43 \pm 15,86$ мг/л ($p < 0,05$).

Таблиця 3.15 — Показники прекурсорів утворення СК у сироватці крові хворих на УН, коморбідний з МС

Показник	Норма n=41	До лікування n=63	Через 14 діб n=63	Через 3-6 місяців n=63
Ксантинооксидаза, нмоль/мл. хв	3,66 ± 0,32	5,12±0,37*	3,98±0,46 p<0,05	3,13±0,21 p<0,05
Лимонна кислота, мг/л	208,0±25,90	363,90±14,38*	264,29±14,51* p>0,05	223,43±15,86* p<0,05
Глутамін, мкмоль/л	141,0±4,32	214,95±8,94*	167,76±6,04* p<0,05	144,52±8,2* p<0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

Рівень глутаміну до лікування у порівнянні з нормою (141,0±4,32 мкмоль/л) збільшувався суттєво до 214,95±8,94 мкмоль/л (p<0,05). Протягом лікування рівень глутаміну помірно знижувався через 14 діб до 167,76±6,04 мкмоль/л (p<0,05) та через 3-6 місяців до 144,52±8,20 мкмоль/л (p<0,05) відповідно.

Зростання рівня лимонної кислоти та глутаміну при подальших метаболічних процесах в ЦТК приводять до збільшення вмісту амінокислот аденіна та гуаніна, які перетворюючись в ксантин та гіпоксантин, завдяки дії ксантинооксидази, збільшують рівень СК в крові та сечі.

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

3.2.3 Стан ліпідного та вуглеводного обміну

У результаті дослідження показників ліпідного обміну (табл. 3.16) у хворих 2 групи виявлено, що до лікування рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС ЛПДНЩ та β-ЛП збільшувався, порівняно з нормою.

За такої умови рівень інтегральних показників ХІА та відношення ЗХС/ХС ЛПВЩ також підвищувалися у порівнянні з нормою, а відношення ХС ЛПВЩ/ХС ЛПНЩ знижувалося, що вказувало на погіршення ліпідного обміну у хворих другої групи.

З таблиці 3.16 видно, що у процесі лікування рівень ЗХС, ТГ, β -ЛП, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ поступово знижувався.

Таблиця 3.16 – Показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на УН, коморбідний з МС

Показник	Норма n=41	До ліку- вання n=63	Через 7 діб n=63	Через 14 діб n=63	Через 60 діб n=63	Через 3-6 місяців n=63
ЗХС, ммоль/л	4,45±0,11	6,87±0,19*	6,33±0,14* p<0,05	5,94±0,18* p>0,05	4,86±0,18 p<0,05	4,64±0,11 p<0,05
ТГ, ммоль/л	1,01±0,06	1,89±0,14*	1,73±0,06* p>0,05	1,66±0,08* p>0,05	1,46±0,12* p<0,05	1,45±0,06* p<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,83±0,02	1,14±0,05*	1,14±0,04* p>0,05	1,35±0,05* p>0,05	1,34±0,06* p<0,05	1,41±0,08* p<0,05
β -ЛП (ЛПНЩ+ ЛПДНЩ), ум.од.	39,53± 1,64	73,37± 3,02*	66,74± 2,26* p>0,05	61,41± 2,99* p<0,05	54,05± 5,21* p<0,05	45,17±2,07* p<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,00±0,11	4,74±0,27*	4,16±0,17* p>0,05	3,87±0,19* p<0,05	3,23±0,15* p<0,05	3,26±0,17* p<0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,46±0,03	0,86±0,04*	0,78±0,03* p>0,05	0,76±0,05* p>0,05	0,71±0,03* p<0,05	0,67±0,04* p<0,05
ХІА	1,44±0,06	5,63±0,37*	5,04±0,35* p>0,05	3,69±0,28* p<0,05	2,61±0,45* p<0,05	2,51±0,39* p<0,05
ЗХС/ХС ЛПВЩ	2,44±0,06	6,63±0,37*	6,04±0,35* p>0,05	4,69±0,26* p<0,05	3,93±0,41* p<0,05	3,51±0,39* p<0,05
ХС ЛПВЩ/ ХС ЛПНЩ	1,03±0,07	0,28±0,02*	0,30±0,02* p>0,05	0,40±0,03* p<0,05	0,42±0,04* p<0,05	0,47±0,02* p<0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,15±0,15	7,04±0,15*	6,16±0,19* p<0,05	5,88±0,16* p<0,05	5,78±0,11* p<0,05	5,79±0,09* p<0,05
Hb A1c, %	-	8,37±0,63	-	-	-	7,04±0,14 p>0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

Про позитивну динаміку показників ліпідного обміну свідчило також підвищення у процесі лікування рівня ХС ЛПВЩ. Дуже істотним було зменшення після курсу лікування ХІА, відношення ЗХС/ХС ЛПВЩ, та збільшення відношення ХС ЛПВЩ/ХС ЛПНЩ.

У результаті дослідження було виявлено суттєве збільшення вмісту глюкози у хворих другої групи до лікування у порівнянні з нормою та достовірне зниження протягом лікування.

3.2.4 Показники вільнорадикального окиснення ліпідів та перекисного окиснення білків

Дані вивчення показників ПОЛ та АОС у хворих групи порівняння наведені у таблиці 3.17. До лікування у 2 групі хворих у порівнянні з нормою спостерігалось однакове суттєве підвищення рівня кінцевих продуктів ПОЛ – ТБК-АП та проміжних продуктів ПОЛ – ДК та ТК. Водночас рівень неферментного компонента АОС – α -ТФ та активність антиоксидантного ферменту ГР були «дзеркально» протилежними – зниження, порівняно з нормою.

Таблиця 3.17 – Показники процесів ПОЛ та АОС у хворих на УН, коморбідний з МС

Показник	Норма n=41	До ліку- вання n=63	Через 7 діб n=63	Через 14 діб n=63	Через 60 діб n=63	Через 3-6 місяців n=63
ТБК-АП, МКМОЛЬ/МЛ	0,36± 0,03	1,02± 0,03*	0,94±0,04* p>0,05	0,96±0,03* p>0,05	0,91±0,04* p<0,05	0,82±0,02* p<0,05
ДК, МКМОЛЬ/МЛ	0,51± 0,01	1,90± 0,12*	1,59±0,09* p<0,05	1,54±0,09* p<0,05	1,56±0,06* p<0,05	1,58±0,05* p<0,05
ТК, МКМОЛЬ/МЛ	0,04± 0,003	0,116± 0,006*	0,085±0,004* p<0,05	0,097±0,005* p<0,05	0,095±0,003* p<0,05	0,094±0,003* p<0,05
α -ТФ, МКМОЛЬ/МЛ	14,98± 0,41	6,52± 0,48*	7,34±0,39* p>0,05	7,63±0,18* p<0,05	7,74±0,19* p<0,05	7,89±0,35* p<0,05
ГР, МКМОЛЬ/Л. ГОД	20,43± 0,76	12,79± 0,81*	14,39±0,42* p>0,05	14,93±1,27* p<0,05	14,98±0,51* p<0,05	15,17±0,42* p<0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

У процесі лікування рівень ТБК-АП пригнічувався достовірно через 60 діб та через 3-6 місяців, а ДК та ТК через 7 діб, через 14 діб, через 60 діб та через 3-6 місяців. Водночас протягом лікування спостерігалось відновлення запасів пулу α -ТФ–ендогенного антиоксиданту, який витрачався та інгібування вільних радикалів та стабілізацію фосфоліпідного шару біомембран. Також достовірно відновлювалася

активність ферменту антиперекисного захисту ГР у такі ж терміни спостереження. Таким чином, протягом лікування спостерігалось зниження активності процесів ПОЛ та відновлення АОС.

Дані вивчення показників ОМБ у другій групі хворих наведені у таблиці 3.18. При госпіталізації у хворих групи порівняння вміст ОМБ-356 та ОМБ-430 підвищувався однаково на відміну від норми. Також підвищувався рівень ОМБ-370, порівняно з нормою.

Таблиця 3.18 – Показники ОМБ у хворих на УН, коморбідний з МС

Показник	Норма n =41	До ліку- вання n =63	Через 7 діб n =63	Через 14 діб n =63	Через 60 діб n =63	Через 3-6 місяців n=63
ОМБ-356, ум.од.	0,224± 0,040	0,350± 0,020*	0,320±0,020* p>0,05	0,310±0,016* p>0,05	0,300±0,010* p<0,05	0,280±0,020* p<0,05
ОМБ-370, ум.од.	0,288± 0,006	0,410± 0,030*	0,370±0,030* p>0,05	0,330±0,010* p<0,05	0,330±0,010* p<0,05	0,340±0,020* p<0,05
ОМБ-430, ум.од.	0,150± 0,003	0,230± 0,015*	0,220±0,009* p>0,05	0,210±0,009* p>0,05	0,188±0,005 p<0,05	0,180±0,014 p<0,05
ОМБ-530, ум.од.	0,060± 0,001	0,062± 0,004	0,056±0,002 p>0,05	0,059±0,003 p>0,05	0,055±0,003 p>0,05	0,055±0,007 p>0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

Рівень ОМБ-356 та ОМБ-430 хворих другої групи у процесі лікування знижувався значно через 60 діб та через 3-6 місяців. Достовірне зниження рівня ОМБ-370 спостерігалось через 14 діб, через 60 діб, через 3-6 місяців. Таким чином, підвищення рівня показників ПОБ до лікування вказувало на активацію процесів ОМБ. Застосування лікарських засобів, які корегують метаболічні процеси, сприяло зниженню вмісту метаболітів ОМБ.

3.2.5 Показники інгібіторів кристалізації та екскреції каменеутворюючих сполук

Метаболічні порушення сприяли підвищенню рівня натрію у сироватці крові до лікування у порівнянні з нормою (табл. 3.19). Протягом лікування достовірне зниження рівня натрію у сироватці крові спостерігалось через 7 діб, через 14 діб, через 60 діб до 144,47±1,09 ммоль/л (p<0,05) та через 3-6 місяців до 142,13±0,89 ммоль/л (p<0,05) відповідно.

Таблиця 3.19 – Показники електролітного обміну в сироватці крові у хворих другої групи

Показник	Норма n=41	До лікування n=63	Через 7 діб n=63	Через 14 діб n=63	Через 60 діб n=63	Через 3-6 місяців n=63
Калій, ммоль/л	4,59± 0,08	5,07± 0,32	4,91±0,19 p>0,05	4,72±0,10 p>0,05	4,92±0,08 p>0,05	4,52±0,10 p>0,05
Натрій, ммоль/л	134,77± 1,25	165,10± 3,46*	145,5± 0,89* p<0,05	144,26± 0,58* p<0,05	144,47± 1,09* p<0,05	142,13± 0,89* p<0,05
Кальцій іонізований , ммоль/л	1,21± 0,01	0,96± 0,02*	1,19±0,01 p<0,05	1,15±0,02 p<0,05	1,17±0,01 p<0,05	1,22±0,02 p<0,05
Фосфор не- органічний, ммоль/л	1,33± 0,66	2,02± 0,10*	1,97±0,12* p>0,05	2,0±0,13* p>0,05	1,68±0,08* p<0,05	1,53±0,11 p<0,05
рН сечі	6,66± 0,04	4,51± 0,08*	4,62±0,06* p>0,05	4,88±0,08* p<0,05	5,88±0,08* p<0,05	6,04±0,08 p<0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

Рівень натрію (табл. 3.20) у сечі хворих на УН, коморбідного з МС до лікування збільшувався значно у порівнянні з нормою. Достовірне зменшення цього показника спостерігалось через 14 діб та через 3-6 місяців лікування.

У хворих другої групи до лікування спостерігалось достовірне збільшення рівня калію у сечі порівняно з нормою (табл. 3.19, 3.20). Водночас зниження цього показника електролітного балансу у сечі спостерігалось через 14 діб та 3-6 місяців лікування.

У хворих другої групи до лікування спостерігалось зниження рівня кальцію іонізованого у сироватці крові до 0,96±0,02 ммоль/л (p<0,05) у порівнянні з нормою (1,21±0,01 ммоль/л). Збільшення цього показника екскреції каменеутворюючих сполук відбувалися вже через 7 діб лікування до 1,19±0,01 ммоль/л (p<0,05), через 14 діб до 1,15±0,02 ммоль/л (p<0,05), через 60 діб до 1,17±0,01 ммоль/л (p<0,05), через 3-6 місяців до 1,22±0,02 ммоль/л (p<0,05) відповідно.

Рівень кальцію іонізованого у сечі (див. табл. 3.20) хворих другої групи підвищувався до 2,64±0,27 ммоль/доб. (p<0,05) у порівнянні з нормою (2,41±0,27 ммоль/доб.). Нормалізація цього показника спостерігалася через 3-6 місяців — зменшення до 2,43±0,25 ммоль/доб. (p<0,05).

Визначення вмісту неорганічного фосфору крові до лікування показало підвищення цього показника у хворих другої групи до $2,02 \pm 0,10$ ммоль/л ($p < 0,05$) у порівнянні з нормою ($1,33 \pm 0,66$ ммоль/л). Достовірні зміни рівня неорганічного фосфору були відмічені у цій групі хворих через 60 діб – зниження до $1,68 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців – до $1,53 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 3.20 – Показники екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації у хворих на УН, коморбідний з МС

Показник	Норма n=41	До лікування n=63	Через 14 діб n=63	Через 3-6 місяців n=63
Кальцій іонізований в сечі, ммоль/доб.	$2,41 \pm 0,27$	$2,64 \pm 0,27^*$	$2,60 \pm 0,19^*$ $p > 0,05$	$2,43 \pm 0,25$ $p < 0,05$
Фосфор неорганічний в сечі, ммоль/доб.	$30,41 \pm 5,13$	$41,20 \pm 1,90^*$	$30,07 \pm 3,30$ $p < 0,05$	$35,82 \pm 2,59$ $p < 0,05$
Натрій в сечі, ммоль/доб.	$183,09 \pm 4,21$	$280,50 \pm 15,19^*$	$256,25 \pm 14,21^*$ $p < 0,05$	$254,16 \pm 11,69^*$ $p < 0,05$
Калій в сечі, ммоль/доб.	$59,69 \pm 2,83$	$64,44 \pm 1,72^*$	$60,87 \pm 4,37$ $p < 0,05$	$57,10 \pm 3,77$ $p < 0,05$
Магній в сечі, ммоль/доб.	$4,71 \pm 0,36$	$4,52 \pm 0,42$	$4,69 \pm 0,59$ $p > 0,05$	$4,97 \pm 0,66^*$ $p > 0,05$
Магній в сироватці крові, ммоль/л	$0,86 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,01^*$	$0,80 \pm 0,02$ $p > 0,05$	$0,81 \pm 0,02$ $p > 0,05$
Добовий діурез, л	$1,53 \pm 0,04$	$1,12 \pm 0,03^*$	$1,23 \pm 0,03^*$ $p < 0,05$	$1,47 \pm 0,03$ $p < 0,05$

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

Вміст неорганічного фосфору у сечі збільшувався також до лікування до $41,20 \pm 1,90$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) у порівнянні з нормою ($30,41 \pm 5,13$ ммоль/доб.). У процесі лікування відбувалась нормалізація рівня неорганічного фосфору достовірно через 14 діб – зменшення до $30,07 \pm 3,30$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців – до $35,82 \pm 2,59$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) відповідно.

Таким чином, у хворих на УН, коморбідного з МС спостерігалася нормалізація показників екскреції каменеутворюючих сполук та електролітного обміну, як у сироватці крові, так і у сечі.

Достовірно зниження магнію у сироватці крові спостерігалось до лікування ($0,72 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,05$) на відміну від норми ($0,86 \pm 0,02$ ммоль/л).

У хворих другої групи до лікування добовий діурез зменшувався у порівнянні з нормою. Лікування сприяло підвищенню рівня добового діурезу через 14 діб та через 3-6 місяців.

Резюме

У хворих на УН, коморбідного з МС протягом 3-6 місяців відзначалося поліпшення функціонального стану нирок на відміну від контрольної групи на УН з традиційною терапією. У хворих 2 групи спостерігалось незначне покращення ниркового кровотоку у процесі лікування.

У хворих групи порівняння до лікування рівень СК в крові та сечі був достовірно більший, ніж у хворих контрольної групи та патогенетично взаємопов'язаний з компонентами МС. У хворих другої групи через 3-6 місяців виявлялось достовірно зменшення рівня СК у крові та сечі, активності ксантиноксидази, вмісту лимонної кислоти та глютаміну в крові. У групі хворих порівняння до лікування відзначалося істотне збільшення рівня ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, β -ЛП та глюкози, а також помірне зниження вмісту ХС ЛПВЩ у сироватці крові. У процесі традиційної терапії в контрольній групі хворих рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та β -ЛП підвищувався достовірно через 60 діб і через 3-6 місяців, а вміст ХС ЛПДНЩ протягом усього курсу спостереження. У хворих групи порівняння у сироватці крові рівень ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та глюкози найістотніше знижувався, а рівень ХС ЛПВЩ підвищувався через 3-6 місяців лікування.

Рівень ТБК-АП та ТК підвищувався до лікування у хворих групи порівняння значно більше, ніж у хворих контрольної групи. Вміст проміжних продуктів ДК підвищувався до лікування однаково у хворих контрольної групи та групи порівняння. У хворих контрольної групи спостерігалось накопичення вмісту ТБК-АП, ДК та ТК протягом традиційної терапії, а рівень α -ТФ та активність ГР достовірно знижувався. У хворих групи порівняння інтенсивність процесів ПОЛ пригнічувалася за рахунок зниження вмісту ТБК-АП, ДК та ТК, а АОС

відновлювалася за рахунок підвищення рівня α -ТФ та активності ГР. У хворих контрольної групи та групи порівняння спостерігалася активація ПОб до лікування у порівнянні з нормою. У процесі лікування спостерігалася помірне зниження рівня фенілгідразонів ОМБ-356, ОМБ-370 та ОМБ-430 протягом 3-6 місяців.

У пацієнтів 2 та 3 груп до лікування у сироватці крові підвищувався рівень натрію та фосфору неорганічного, а вміст кальцію іонізованого знижувався, при цьому рівень натрію та калію підвищувався у сечі. Водночас вміст фосфору неорганічного та кальцію іонізованого підвищувався у сечі хворих групи порівняння. У процесі лікування у хворих 2 групи спостерігалася нормалізація електролітного обміну: зниження рівня натрію, фосфору неорганічного та збільшення рівня кальцію іонізованого у сироватці крові, а також зменшення рівня кальцію іонізованого, фосфору неорганічного, натрію та калію у сечі. У хворих групи порівняння до лікування відбувалося зниження показника інгібітора кристалізації магнію у сироватці крові, а у пацієнтів контрольної групи в сечі. Водночас при традиційній терапії хворих контрольної групи спостерігалася помірне зниження рівня магнію у сироватці крові через 3-6 місяців.

Основні положення розділу 3 опубліковані в 3-х статтях [141-143], 5-и тезах [144-148].

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КВЕРЦЕТИНУ У ХВОРИХ НА УРАТНИЙ НЕФРОЛІТІАЗ, КОМОРБІДНИЙ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

4.1 Функціональний стан нирок та їх гемодинаміка при застосуванні біофлавоноїдів

У основній групі хворих вага складала до лікування $99,18 \pm 1,15$ кг, через 3-6 місяців $94,84 \pm 1,16$ кг ($p < 0,05$). У порівнянні з групою здорових осіб вага збільшувалася з $68,67 \pm 1,44$ кг до $99,18 \pm 1,15$ кг ($p < 0,05$). Зріст хворих сягав $1,68 \pm 0,1$ м. Водночас ІМТ зменшувався через 3-6 місяців з $35,02 \pm 0,45$ (до лікування) до $33,22 \pm 0,49$ ($p < 0,05$), а у порівнянні з групою здорових осіб збільшувався з $23,36 \pm 0,26$ до $35,02 \pm 0,45$ (до лікування) ($p < 0,05$). Також ідентично змінювалася загальна ОЖ у хворих. Через 3-6 місяців спостерігалось зменшення загальної ОЖ з $111,90 \pm 1,13$ см до $108,00 \pm 1,27$ см (до лікування) ($p < 0,05$), а у порівнянні з нормою збільшення з $79,70 \pm 1,07$ до $111,90 \pm 1,13$ (до лікування) ($p < 0,05$). ОЖ у чоловіків основної групи хворих була до лікування $110,50 \pm 1,82$ см, а у жінок $112,32 \pm 1,37$ см, зменшуючись через 3-6 місяців у вигляді тенденції.

У результаті проведеного дослідження встановлено (табл. 4.1), що рівень креатиніну у хворих першої групи достовірно відрізнявся порівняно з нормою $153,07 \pm 3,18$ мкмоль/л ($p < 0,05$), що свідчило про погіршення функціонального стану нирок та порушення метаболічних процесів. У процесі лікування у хворих основної групи спостерігалось зниження рівня креатиніну через 14 діб до $131,45 \pm 4,42$ мкмоль/л ($p < 0,05$), через 60 діб до $108,62 \pm 3,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$), через 3-6 місяців до $106,92 \pm 2,75$ мкмоль/л ($p < 0,05$) відповідно.

Рівень сечовини достовірно відрізнявся до лікування у хворих першої групи порівняно з нормою ($5,36 \pm 0,27$ ммоль/л та $10,30 \pm 0,18$ ммоль/л ($p < 0,05$)), що також свідчило про погіршення функціонального стану нирок. Водночас рівень сечовини знижувався вже через 7 діб лікування до $9,40 \pm 0,16$ ммоль/л ($p < 0,05$), через 14 діб – до

7,35±0,18 ммоль/л (p<0,05), через 60 діб – до 7,07±0,14 ммоль/л (p<0,05), істотно – через 3-6 місяців – до 5,73±0,20 ммоль/л (p<0,05) та наближався до рівня норми.

Таблиця 4.1. – Функціональний стан нирок у хворих основної групи

Показник	Норма n=41	До ліку- вання n=61	Через 7 діб n=61	Через 14 діб n=61	Через 60діб n=61	Через 3-6 місяців n=61
Креатинін у сироватці крові, мкмоль/л	65,14± 2,92	153,07± 3,18*	148,44± 3,75* p>0,05	131,45± 4,42* p<0,05	108,62± 3,12* p<0,05	106,92± 2,75* p<0,05
Сечовина у сироватці крові, ммоль/л	5,36± 0,27	10,30± 0,18*	9,40±0,16* p<0,05	7,35±0,18* p<0,05	7,07±0,14* p<0,05	5,73±0,20 p<0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	95,27± 6,94	65,34± 1,31*	76,15±1,38* p<0,05	72,38±1,76* p<0,05	88,93±1,95 p<0,05	96,56±1,60 p<0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

Обернено пропорційно спостерігалася зміна ШКФ, як до лікування, так і у процесі лікування. Так, у порівнянні з нормою ШКФ достовірно відрізнялася у хворих основної групи (95,27±6,94 мл/хв/1,73 м² та 65,34±1,31 мл/хв/1,73 м² (p<0,05)). За таких умов застосування кверцетину хворими першої групи сприяло достовірному підвищенню рівня ШКФ через 7 діб до 76,15±1,38 мл/хв/1,73 м² (p<0,05), через 14 діб до 72,38±1,76 мл/хв/1,73 м² (p<0,05), більш суттєво через 60 діб – до 88,93±1,95 мл/хв/1,73 м² (p<0,05) та через 3-6 місяців – до 96,56±1,60 мл/хв/1,73 м² (p<0,05) відповідно.

У хворих основної групи у правій ураженій нирці (табл. 4.2) до лікування у порівнянні з нормою ІR відрізнявся достовірно (0,56±0,01 та 0,74±0,02 (p<0,05)), РІ (0,76±0,04 та 1,45±0,06 (p<0,05)) та S/D – (2,32±0,07 та 4,32±0,32 (p<0,05)) відповідно, що свідчило про погіршення кровопостачання, пружноеластичних властивостей судин та максимальної швидкості кровотоку (табл. 4.2). Через 3-6 місяців лікування спостерігалася вірогідне зниження рівня ІR до 0,58±0,01 (p<0,05), РІ до 0,98±0,02 (p<0,05), S/D до 2,60±0,02 (p<0,05), що свідчило про покращення напруженоеластичних властивостей судин нирки та серцево-судинного стану.

Таблиця 4.2 — Динаміка показників доплерографії правої ураженої нирки у хворих основної групи

Показники	Показники правої нирки у здорових осіб (n=41)	Термін лікування	
		До лікування (n=34)	Через 3-6 місяців (n=34)
IR	0,56±0,01	0,74±0,02*	0,58±0,01 ρ<0,05
PI	0,76±0,04	1,45±0,06*	0,98±0,02* ρ<0,05
S/D	2,32±0,07	4,32±0,32*	2,60±0,02* ρ<0,05

Примітка: * – достовірність по відношенню до норми; ρ<0,05 – достовірність до лікування.

Аналогічно відбувалася достовірна зміна показників доплерографії у лівій нирці, що вказувало на погіршення кровотоку в нирках (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 — Динаміка показників доплерографії лівої ураженої нирки у хворих основної групи

Показники	Показники лівої нирки у здорових осіб (n=41)	Термін лікування	
		До лікування (n=27)	Через 3-6 місяців (n=27)
IR	0,57±0,01	0,75±0,02*	0,57±0,02 ρ<0,05
PI	0,76±0,06	1,42±0,06*	0,85±0,02 ρ<0,05
S/D	2,49±0,15	3,50±0,15*	2,50±0,04 ρ<0,05

Примітка: * – достовірність по відношенню до норми; ρ<0,05 – достовірність до лікування.

Так, рівень IR погіршувався до лікування, збільшуючись до 0,75±0,02 (ρ<0,05). PI, у цих же пацієнтів, збільшувався до 1,42±0,06 (ρ<0,05), а S/D – до 3,50±0,15 (ρ<0,05) відповідно, що вказувало на погіршення кровопостачання, максимальної швидкості кровотоку, пружноеластичних властивостей судин та стану серцево-судинної діяльності.

У процесі лікування у лівій нирці через 3-6 місяців спостерігалось вірогідне зниження рівня IR до 0,57±0,02 (ρ<0,05), S/D – до 2,50±0,04 (ρ<0,05) та PI до 0,85±0,02 (ρ<0,05) відповідно.

Отже, у хворих основної групи лікування кверцетином сприяло збільшенню швидкості кровотоку у обох нирках та покращенню серцево-судинної діяльності.

4.2 Стан пуринового обміну при застосуванні кверцетину у пацієнтів на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом

Рівень показника кінцевого продукту пуринового метаболізму – СК у сироватці крові до лікування хворих основної групи відрізнявся від норми $220,63 \pm 5,25$ мкмоль/л та $523,43 \pm 18,13$ мкмоль/л ($p < 0,05$) (табл. 4.4). Протягом лікування спостерігалось зниження цього показника вже через 7 діб до $456,42 \pm 13,46$ мкмоль/л ($p < 0,05$), через 14 діб до $394,34 \pm 10,03$ мкмоль/л ($p < 0,05$), через 60 діб до $282,48 \pm 9,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців до $262,14 \pm 7,21$ мкмоль/л ($p < 0,05$) відповідно.

Рівень СК в сечі також суттєво відрізнявся до лікування у порівнянні з нормою – $1,96 \pm 0,05$ ммоль/л/доб та $8,50 \pm 0,27$ ммоль/л/доб. ($p < 0,05$). У процесі лікування кверцетином рівень СК у сечі знижувався достовірно через 14 діб до $7,33 \pm 0,13$ ммоль/л/доб. ($p < 0,05$), через 60 діб до $5,49 \pm 0,15$ ммоль/л/доб. ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців до $2,91 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно. Також достовірно відрізнявся рівень рН у кислу сторону у порівнянні з нормою. Водночас застосування кверцетину протягом тривалого часу приводило до підвищення рН в лужну сторону.

Таблиця 4.4 – Показники пуринового обміну у хворих основної групи

Показник	Норма n=41	До лікування n=61	Через 7 діб n=61	Через 14 діб n=61	Через 60 діб n=61	Через 3-6 місяців n=61
СК у сироватці крові, мкмоль/л	$202,63 \pm 5,25$	$523,43 \pm 18,13^*$	$456,42 \pm 13,46^*$ $p < 0,05$	$394,34 \pm 10,03^*$ $p < 0,05$	$282,48 \pm 9,12^*$ $p < 0,05$	$262,14 \pm 7,21^*$ $p < 0,05$
СК у сечі, ммоль/л/доб.	$1,96 \pm 0,05$	$8,50 \pm 0,27^*$	$8,72 \pm 0,06^*$ $p > 0,05$	$7,33 \pm 0,13^*$ $p < 0,05$	$5,49 \pm 0,15^*$ $p < 0,05$	$2,91 \pm 0,12^*$ $p < 0,05$
рН сечі	$6,66 \pm 0,04$	$4,32 \pm 0,04^*$	$5,03 \pm 0,06^*$ $p < 0,05$	$5,22 \pm 0,05^*$ $p < 0,05$	$6,25 \pm 0,10^*$ $p < 0,05$	$6,74 \pm 0,05^*$ $p < 0,05$

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

Виявлено значне збільшення активності ксантинооксидази до лікування у сироватці крові, яка відрізнялася від норми $3,66 \pm 0,32$ нмоль/мл.хв та $5,92 \pm 0,42$ нмоль/мл.хв ($p < 0,05$) (табл. 4.5). У процесі лікування активність ксантинооксидази знижувалася суттєво через 14 діб до $4,09 \pm 0,32$ нмоль/мл.хв ($p < 0,05$) та через 60 діб до $2,93 \pm 0,23$ нмоль/мл.хв ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 4.5 – Показники прекурсорів крові утворення СК у хворих першої групи на УН, коморбідний з МС

Показник	Норма n=41	До лікування n=61	Через 14 діб n=61	Через 1,5 місяці n=61
Ксантинооксидаза, нмоль/мл.хв	3,66±0,32	5,92±0,42*	4,09±0,32* p<0,05	2,93±0,23* p<0,05
Лимонна кислота, мг/л	208,0±25,90	390,70±12,31*	275,61±13,10* p<0,05	198,39±12,49* p<0,05
Глутамін, мкмоль/л	141,0±4,32	221,26±7,57*	168,09±6,84* p<0,05	139,91±7,32* p<0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

У хворих основної групи рівень ключового метаболіту ЦТК лимонної кислоти у сироватці крові до лікування у порівнянні з нормою збільшувався до 390,70±12,31 мг/л (p<0,05). При лікуванні кверцетином хворих першої групи спостерігалось зниження рівня лимонної кислоти через 14 діб достовірно до 275,61±13,10 мг/л (p<0,05) та через 3-6 місяців до 198,39±12,49 мг/л (p<0,05) відповідно.

Рівень глутаміну до лікування у сироватці крові у порівнянні з нормою збільшувався суттєво до 221,26±7,57 мкмоль/л (p<0,05). Застосування кверцетину у основної групи хворих приводило до зниження рівня глутаміну через 14 діб до 168,09±6,84 мкмоль/л (p<0,05) та через 3-6 місяців – до 139,91±7,32 мкмоль/л (p<0,05) відповідно.

4.3 Показники ліпідного та вуглеводного обміну при застосуванні кверцетину у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом

Рівень ЗХС, ТГ, β-ЛП, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ та інтегральних показників ХІА, ЗХС/ХС ЛПВЩ; ХС ЛПВЩ/ ХС ЛПНЩ до лікування достовірно відрізнявся у порівнянні з нормою (табл. 4.6).

У процесі лікування кверцетином у хворих основної групи рівень ЗХС, ТГ, β-ЛП, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ знижувався протягом спостереження через 7 діб, через 14 діб, через 60 діб та через 3-6 місяців, сягаючи рівня норми.

Таблиця 4.6 – Вплив кверцетину на показники ліпідного та вуглеводного обміну у сироватці крові у хворих на УН, коморбідний з МС

Показник	Норма n=41	До ліку- вання n=61	Через 7 діб n=61	Через 14 діб n=61	Через 60 діб n=61	Через 3-6 місяців n=61
ЗХС, ммоль/л	4,45± 0,11	6,94± 0,30*	5,98±0,17* p<0,05	6,14±0,15* p<0,05	4,17±0,16 p<0,05	3,75±0,17 p<0,05
ТГ, ммоль/л	1,01± 0,06	2,08± 0,08*	1,82±0,09* p>0,05	1,76±0,04* p<0,05	1,60±0,08* p<0,05	1,22±0,02* p<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,83± 0,02	1,17± 0,06*	1,22±0,06* p<0,05	1,52±0,04* p<0,05	1,55±0,03* p<0,05	1,52±0,06* p<0,05
β-ЛП, (ЛПНЩ+ ЛПДНЩ) ум. од.	39,53± 1,64	67,76± 3,41*	59,78±2,32* p>0,05	54,95±2,82* p<0,05	47,50±3,26* p<0,05	36,79±1,30 p<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,00± 0,11	4,95± 0,22*	3,91±0,16* p<0,05	3,43±0,14* p<0,05	2,68±0,17* p<0,05	2,49±0,20* p<0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,46± 0,03	0,91± 0,06*	0,83±0,04* p>0,05	0,79±0,04* p>0,05	0,64±0,02* p<0,05	0,57±0,02 p<0,05
ХІА	1,44± 0,06	5,83± 0,58*	4,40±0,33* p<0,05	3,17±0,19* p<0,05	1,72±0,12 p<0,05	1,57±0,18 p<0,05
ЗХС/ХСЛ ПВЩ	2,44± 0,06	6,83± 0,58*	5,40±0,33* p<0,05	4,17±0,19* p<0,05	2,72±0,12 p<0,05	2,57±0,18 p<0,05
ХС ЛПВЩ/Х С ЛПНЩ	1,03± 0,07	0,26± 0,02*	0,33±0,02* p<0,05	0,47±0,02* p<0,05	0,64±0,05* p<0,05	0,68±0,06* p<0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,15± 0,15	7,31± 0,21*	6,75±0,14* p<0,05	5,66±0,15* p<0,05	5,15±0,14* p<0,05	4,67±0,11* p<0,05
HbA1c, %	-	7,10± 0,11	-	-	-	4,98±0,18 p<0,05

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; p<0,05 – достовірність до лікування.

Про активність кверцетину свідчив важливий показник ліпідного обміну ХС ЛПВЩ. У хворих першої групи до лікування кверцетином рівень ХС ЛПВЩ відрізнявся у порівнянні з нормою 1,83±0,02 ммоль/л та 1,17±0,06 ммоль/л (p<0,05). Застосування хворими кверцетину та базисної терапії приводило до достовірного незначного підвищення рівня ХС ЛПВЩ вже через 7 діб до 1,22±0,06 ммоль/л (p<0,05), суттєво через 14 діб до 1,52±0,04 ммоль/л (p<0,05), через 60 діб до 1,55±0,03 ммоль/л (p<0,05), через 3-6 місяців до 1,52±0,06 ммоль/л (p<0,05) відповідно. ХІА та відношення ЗХС/ХС ЛПВЩ знижувались однаково, а відношення ХС ЛПВЩ/ ХС

ЛПНЩ збільшувалось протягом лікування. Отже, кверцетин у хворих на УН, коморбідного з МС викликав гіполіпідемічні ефекти.

У результаті дослідження показників вуглеводного обміну було показано, що рівень глюкози до лікування відрізнявся у порівнянні з нормою $4,15 \pm 0,1$ ммоль/л та $7,31 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$). У процесі лікування кверцетином у хворих на УН, коморбідного з МС спостерігалось достовірне зниження рівня глюкози через 7 діб, через 14 діб, через 60 діб, через 3-6 місяців. Водночас, рівень HbA1c знижувався через 3-6 місяців лікування з $7,10 \pm 0,11\%$ до $4,98 \pm 0,18\%$ ($p < 0,05$). Отже, кверцетин викликав гіпоглікемічну дію, яка значно зростала протягом лікування хворих на УН, коморбідного з МС.

4.4 Показники процесів перекисного окиснення ліпідів і білків та антиоксидантної системи

Про наявність ОС свідчить достовірна відмінність рівня ТБК-АП у хворих основної групи до лікування $0,36 \pm 0,03$ мкмоль/мл (норма) та $0,91 \pm 0,05$ мкмоль/мл ($p < 0,05$) (табл. 4.7). Вміст проміжних продуктів ПОЛ ДК та ТК, а також ендogenous α -ТФ та активність ГР достовірно відрізнялися у порівнянні з нормою.

Таблиця 4.7 – Показники ПОЛ та АОС у сироватці крові у хворих на УН, коморбідний з МС основної групи

Показник	Норма n=41	До лікування n=61	Через 7 діб n=61	Через 14 діб n=61	Через 60 діб n=61	Через 3-6 місяців n=61
ТБК-АП, мкмоль/мл	$0,36 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,05^*$	$0,76 \pm 0,04^*$ $p < 0,05$	$0,62 \pm 0,06^*$ $p < 0,05$	$0,47 \pm 0,07$ $p < 0,05$	$0,38 \pm 0,04$ $p < 0,05$
ДК, мкмоль/мл	$0,51 \pm 0,01$	$1,86 \pm 0,20^*$	$1,45 \pm 0,05^*$ $p < 0,05$	$1,15 \pm 0,07^*$ $p < 0,05$	$0,99 \pm 0,04^*$ $p < 0,05$	$0,80 \pm 0,06^*$ $p < 0,05$
ТК, мкмоль/мл	$0,040 \pm 0,003$	$0,119 \pm 0,013^*$	$0,087 \pm 0,005^*$ $p < 0,05$	$0,084 \pm 0,005^*$ $p < 0,05$	$0,074 \pm 0,004^*$ $p < 0,05$	$0,068 \pm 0,004^*$ $p < 0,05$
α -ТФ, мкмоль/мл	$14,98 \pm 0,41$	$5,67 \pm 0,30^*$	$6,71 \pm 0,35^*$ $p < 0,05$	$8,69 \pm 0,63^*$ $p < 0,05$	$10,72 \pm 0,33^*$ $p < 0,05$	$11,56 \pm 0,34^*$ $p < 0,05$
ГР, мкмоль/л.год	$20,43 \pm 0,76$	$13,54 \pm 0,36^*$	$18,16 \pm 0,59^*$ $p < 0,05$	$20,82 \pm 0,85$ $p < 0,05$	$25,24 \pm 1,69^*$ $p < 0,05$	$26,45 \pm 0,99^*$ $p < 0,05$

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

У 1 групі хворих протягом лікування спостерігалось зниження рівня кінцевих та проміжних продуктів ПОЛ – ТБК-АП, ДК та ТК.

Відновлення вмісту у крові ендogenous антиоксиданту α -ТФ та активності антиперекисного ферменту ГР відмічалось у хворих основної групи істотно через 7 діб, через 14 діб, через 60 діб та через 3-6 місяців лікування. Отже, кверцетин викликав у хворих на УН, коморбідного з МС антиоксидантну дію.

У результаті дослідження показників ОМБ встановлено, що вміст кетопохідних нейтрального характеру ОМБ-356 та ОМБ-370 відрізнявся істотно до лікування на відміну від норми – $0,224 \pm 0,040$ умов.од. до $0,380 \pm 0,040$ умов.од. ($p < 0,05$) та $0,228 \pm 0,006$ умов.од. та $0,460 \pm 0,040$ умов.од. ($p < 0,05$) відповідно (табл. 4.8).

Рівень альдегідопoxідних основного характеру ОМБ-430 відрізнявся ще значніше – $0,150 \pm 0,003$ умов.од. та $0,260 \pm 0,022$ умов.од. ($p < 0,05$).

Таблиця 4.8 – Показники ОМБ у хворих на УН, коморбідний з МС основної групи

Показник	Норма n=41	До лікування n=61	Через 7 діб n=61	Через 14 діб n=61	Через 60 діб n=61	Через 3-6 місяців n=61
ОМБ-356, ум.од.	$0,224 \pm 0,040$	$0,380 \pm 0,040^*$	$0,280 \pm 0,010^*$ $p < 0,05$	$0,240 \pm 0,010$ $p < 0,05$	$0,230 \pm 0,010$ $p < 0,05$	$0,220 \pm 0,020$ $p < 0,05$
ОМБ-370, ум.од.	$0,288 \pm 0,006$	$0,460 \pm 0,040^*$	$0,330 \pm 0,010^*$ $p < 0,05$	$0,270 \pm 0,010$ $p < 0,05$	$0,230 \pm 0,010^*$ $p < 0,05$	$0,300 \pm 0,010$ $p < 0,05$
ОМБ-430, ум.од.	$0,150 \pm 0,003$	$0,260 \pm 0,022^*$	$0,200 \pm 0,007^*$ $p < 0,05$	$0,18 \pm 0,006^*$ $p < 0,05$	$0,150 \pm 0,008$ $p < 0,05$	$0,160 \pm 0,006$ $p < 0,05$
ОМБ-530 ум.од.	$0,060 \pm 0,001$	$0,065 \pm 0,006$	$0,064 \pm 0,006$ $p > 0,05$	$0,063 \pm 0,003$ $p > 0,05$	$0,060 \pm 0,003$ $p > 0,05$	$0,061 \pm 0,007$ $p > 0,05$

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

У хворих основної групи, які отримували кверцетин, вміст ОМБ-356, ОМБ-370 та ОМБ 430 знижувався достовірно через 7 діб, через 14 діб, через 60 діб та через 3-6 місяців. Отже, у хворих на УН, коморбідного з МС кверцетин гальмував процеси ОМБ.

4.5 Показники екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації у пацієнтів на уратний нефролітаз, коморбідний з метаболічним синдромом основної групи

Метаболічні порушення сприяли відмінності від норми рівня натрію у сироватці крові та сечі до лікування у хворих першої групи (табл. 4.9, 4.10). Кверцетин сприяв достовірному зниженню рівня натрію у сироватці крові та сечі через 7 діб, через 14 діб, через 60 діб та через 3-6 місяців. Таким чином, призначення кверцетину нормалізувало рівень натрію у сироватці крові до рівня здорових осіб, а у сечі – сприяло помірному зниженню цього показника.

Прояви МС у хворих на УН відрізнялися від норми рівня калію до лікування у сечі. У хворих основної групи спостерігалось зниження рівня калію у сироватці крові через 60 діб та через 3-6 місяців, а у сечі через 14 діб та через 3-6 місяців лікування. Отже, кверцетин сприяв зниженню вмісту калію у сечі та сироватці крові хворих на УН, коморбідного з МС до рівня норми.

У хворих основної групи, яким призначали кверцетин, до лікування рівень кальцію іонізованого у сироватці крові відрізнявся від норми. Збільшення суттєво цього показника відмічалось вже через 7 діб до $1,15 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$), через 14 діб до $1,14 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$), через 60 діб до $1,17 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців до $1,21 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$), сягаючи рівня норми.

Зміна рівня кальцію іонізованого у сечі у хворих основної групи була протилежною. Так, вміст кальцію іонізованого у сечі до лікування на відміну від норми відрізнявся достовірно – $2,41 \pm 0,27$ ммоль/доб. та $3,30 \pm 0,15$ ммоль/доб. ($p < 0,05$). Водночас рівень цього показника знижувався через 14 діб до $2,71 \pm 0,27$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців до $2,55 \pm 0,26$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) відповідно. Отже, рівень кальцію іонізованого нормалізувався у сироватці крові та сечі хворих 1 групи, які отримували кверцетин, через 3-6 місяців спостереження до рівня норми.

У основній групі хворих достовірно зниження рівня фосфору неорганічного у сироватці крові та сечі спостерігалось через 14 діб, через 60 діб та через 3-6 місяців лікування. Таким чином, нормалізація вмісту фосфору неорганічного у сироватці

крові та сечі відбувалася більш ефективно у групі хворих, які отримували кверцетин, до $1,32 \pm 0,10$ ммоль ($p < 0,05$) та до $30,47 \pm 2,14$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) відповідно, що сягало рівня норми ($1,33 \pm 0,66$ ммоль/л та $30,41 \pm 5,13$ ммоль/доб. відповідно).

Таблиця 4.9 – Показники електролітного складу у пацієнтів на УН, коморбідний з МС основної групи

Показник	Норма n=41	До лікування n=61	Через 7 діб n=61	Через 14 діб n=61	Через 60 діб n=61	Через 3-6 місяців n=61
Калій в сироватці крові, ммоль/л	$4,59 \pm 0,08$	$5,01 \pm 0,19$	$4,87 \pm 0,13$ $p > 0,05$	$4,96 \pm 0,13$ $p > 0,05$	$4,23 \pm 0,15$ $p < 0,05$	$4,31 \pm 0,09$ $p < 0,05$
Натрій в сироватці крові, ммоль/л	$134,77 \pm 1,25$	$171,66 \pm 3,47^*$	$147,23 \pm 0,80^*$ $p < 0,05$	$143,38 \pm 0,79^*$ $p < 0,05$	$146,0 \pm 0,69^*$ $p < 0,05$	$134,71 \pm 1,72$ $p < 0,05$
Кальцій іонізований в сироватці крові, ммоль/л	$1,21 \pm 0,01$	$0,85 \pm 0,03^*$	$1,15 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$1,14 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$1,17 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$1,21 \pm 0,02$ $p < 0,05$
Фосфор неорганічний в сироватці крові, ммоль/л	$1,33 \pm 0,66$	$2,16 \pm 0,12^*$	$2,13 \pm 0,13^*$ $p > 0,05$	$1,56 \pm 0,17^*$ $p < 0,05$	$1,62 \pm 0,10^*$ $p < 0,05$	$1,32 \pm 0,10$ $p < 0,05$
pH сечі	$6,66 \pm 0,04$	$4,32 \pm 0,04^*$	$5,03 \pm 0,06^*$ $p < 0,05$	$5,22 \pm 0,05^*$ $p < 0,05$	$6,25 \pm 0,10$ $p < 0,05$	$6,74 \pm 0,05$ $p < 0,05$

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

Кверцетин викликав збільшення рівня pH сечі до рівня лужного середовища через 60 діб, сягаючи через 3-6 місяців до рівня норми ($6,66 \pm 0,04$).

Рівень магнію у сечі на початку лікування достовірно відрізнявся від норми – $4,71 \pm 0,36$ ммоль/доб. та $3,17 \pm 0,38$ ммоль/доб. ($p < 0,05$). Водночас вміст магнію у сечі достовірно підвищувався суттєво через 14 діб до $4,46 \pm 0,62$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців – до $5,32 \pm 0,39$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) відповідно. На початку лікування вміст магнію у сироватці крові знижувався достовірно до $0,71 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$). Водночас у процесі лікування рівень магнію у сироватці крові змінювався через 14 діб – збільшення до $0,84 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$) та істотно через 3-6 місяців – до $1,05 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно. Таким чином, рівень магнію, як у сироватці крові, так і у сечі у хворих основної групи через 14 діб лікування кверцетином

прирівнювався до норми ($0,86 \pm 0,02$ ммоль/л та $4,71 \pm 0,36$ ммоль/доб. відповідно) та суттєво перевищував по силі ефекту цей показник через 3-6 місяців.

Таблиця 4.10 – Показники екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації у хворих основної групи на УН, коморбідний з МС

Показник	Норма n=41	До лікування n=61	Через 14 діб n=61	Через 3-6 місяців n=61
Кальцій іонізований у сечі, ммоль/доб.	$2,41 \pm 0,27$	$3,30 \pm 0,15^*$	$2,71 \pm 0,27$ $p < 0,05$	$2,55 \pm 0,26$ $p < 0,05$
Фосфор неорганічний у сечі, ммоль/доб.	$30,41 \pm 5,13$	$40,30 \pm 2,28^*$	$28,17 \pm 1,95$ $p < 0,05$	$30,47 \pm 2,14$ $p < 0,05$
Натрій в сечі, ммоль/доб.	$183,09 \pm 4,21$	$261,79 \pm 12,01^*$	$219,60 \pm 13,59^*$ $p < 0,05$	$222,62 \pm 6,87^*$ $p < 0,05$
Калій у сечі, ммоль/доб.	$59,69 \pm 2,83$	$82,90 \pm 10,09^*$	$64,14 \pm 2,91$ $p < 0,05$	$58,90 \pm 2,63$ $p < 0,05$
Магній у сечі, ммоль/доб.	$4,71 \pm 0,36$	$3,17 \pm 0,38^*$	$4,46 \pm 0,62$ $p < 0,05$	$5,32 \pm 0,39^*$ $p < 0,05$
Магній в сироватці крові, ммоль/л	$0,86 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,01^*$	$0,84 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$1,05 \pm 0,05^*$ $p < 0,05$
Добовий діурез, л	$1,53 \pm 0,04$	$1,09 \pm 0,03^*$	$1,33 \pm 0,03^*$ $p < 0,05$	$1,80 \pm 0,03^*$ $p < 0,05$

Примітка. * – достовірність по відношенню до норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування.

Добовий діурез помірно збільшувався через 14 діб до $1,33 \pm 0,03$ л ($p < 0,05$) та істотно через 3-6 місяців – до $1,80 \pm 0,03$ л ($p < 0,05$) відповідно, що мало велике значення у комплексному лікуванні кверцетином хворих основної групи, зменшуючи рецидиви КУ.

Резюме

У хворих основної групи на УН, коморбідного з МС, які отримували кверцетин на початку лікування спостерігалось погіршення функції нирок. Протягом терапії зменшувався рівень креатиніну і сечовини та збільшувалась ШКФ, нормалізувались доплерографічні показники – рівень IR, PI та S/D в обох нирках, що вказувало на покращення функціонального стану нирок та ниркового кровотоку. Одночасно застосування кверцетину сприяло покращенню пуринового обміну зі зниженням рівня СК у сироватці крові та сечі, поліпшенню циклу трикарбонових кислот зі зменшенням рівня лимонної кислоти, глутаміну та активності

ксантинооксидази у сироватці крові хворих основної групи. Кверцетин у хворих на УН, коморбідного з МС викликав гіпохолестеринемічну, гіпотригліеридемічну, гіпо- β -ліпопротеїдемічну, гіпоглікемічну дію, підвищував рівень ХС ЛПВЩ у сироватці крові. Водночас нормалізовувались процеси ПОЛ та ПОБ. У процесі лікування хворих першої групи відмічалось зменшення рівня калію, фосфору неорганічного та натрію у сечі та сироватці крові, а також збільшення рівня кальцію іонізованого у сироватці крові та зменшення його вмісту у сечі через 3-6 місяців, що впливало на нормалізацію показників електролітного балансу. Рівень інгібітора кристалізації магнію до лікування у хворих основної групи істотно зменшувався у сечі та сироватці крові на відміну від норми. У процесі лікування через 3-6 місяців відмічалось значне підвищення вмісту магнію у сироватці крові та сечі.

Основні положення розділу 4 опубліковані в 4-х статтях [149-151], 6-и тезах [152-158].

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПРИНЦИПИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА УРАТНИЙ НЕФРОЛІТІАЗ, КОМОРБІДНИЙ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

5.1 Функціональний стан та гемодинаміка нирок

Динаміка антропометричних даних представлена на таблиці 5.1, з якої видно, що лікування хворих основної групи приводило до зниження рівня ваги, ІМТ та загальної ОЖ.

Таблиця 5.1 – Динаміка антропометричних даних у хворих основної групи, групи порівняння та контрольної групи

Групи хворих	Вага, кг	ІМТ, кг/м ²	Загальна ОЖ, см	ОЖ, см (чол.)	ОЖ, см (жін.)
1 група до лікування	99,18±1,15* p ₁ <0,05	35,02±0,45* p ₁ <0,05	111,90±1,13* p ₁ <0,05	110,50±1,82 p ₁ <0,05	112,32±1,37 p ₁ <0,05
1 група через 3-6 місяців	94,84±1,16* p<0,05 p ₁ <0,05	33,08±0,37* p<0,05 p ₁ <0,05	108,0±1,27* p<0,05 p ₁ <0,05	104,57±2,32 p>0,05 p ₁ <0,05	109,02±1,48 p>0,05 p ₁ <0,05
2 група, до лікування	96,62±1,13* p ₁ <0,05	33,90±0,38* p ₁ <0,05	110,30±1,01 p ₁ <0,05	109,48±1,59 p ₁ <0,05	110,73±1,34 p ₁ <0,05
2 група, через 3-6 місяців	94,08±1,09* p>0,05 p ₁ <0,05	33,08±0,37* p>0,05 p ₁ <0,05	107,97±0,98* p>0,05 p ₁ <0,05	107,72±1,35 p>0,05 p ₁ <0,05	108,10±1,24 p>0,05 p ₁ <0,05
3 група, до лікування	72,36±0,96	24,34±0,14	84,80±0,88	89,17±0,88	78,42±0,41
3 група, через 3-6 місяців	72,61±0,95 p>0,05	24,36±0,13 p>0,05	84,58±0,89 p>0,05	88,97±0,91 p>0,05	78,17±0,45 p>0,05
Норма	68,67±1,44	23,36±0,26	79,70±1,07	-	-

Примітка: p<0,05–достовірність показників у групі хворих до лікування; * – достовірність по відношенню до норми; p₁<0,05 – достовірність до хворих контрольної групи.

Рівень креатиніну до лікування (табл. 5.2) підвищувався достовірно у хворих групи порівняння та основної групи на відміну від норми (65,14±2,92 мкмоль/л) та хворих контрольної групи (131,18±2,70 мкмоль/л) до 149,34±2,31 мкмоль/л (p<0,05) та до 153,07±3,18 мкмоль/л (p<0,05) відповідно.

Таблиця 5.2 – Динаміка змін показників функціонального стану нирок у хворих першої, другої та третьої груп на УН, коморбідний з МС

Показник	Норма n=41	Групи хворих	До лікування	Через 7 діб	Через 14 діб	Через 60 діб	Через 3-6 місяців
Креатинін, мкмоль/л	65,14± 2,92	1 група n=61	153,07± 3,18* p ₁ <0,05	148,44± 3,75* p>0,05 p ₁ <0,05	131,45± 4,42* p<0,05 p ₁ >0,05	108,62± 3,10* [§] p<0,05 p ₁ <0,05	106,92± 2,75* [§] p<0,05 p ₁ >0,05
		2 група n=63	149,34± 2,31* p ₁ <0,05	145,88± 2,96* p>0,05 p ₁ <0,05	133,24±2,8* p<0,05 p ₁ >0,05	121,59± 3,49* p<0,05 p ₁ >0,05	118,93± 2,60* p<0,05 p ₁ <0,05
		3 група n=59	131,18± 2,70* p ₁ <0,05	125,75±3,5* p>0,05	122,0±2,72* p<0,05	120,0±3,10* p<0,05	106,0±2,81* p<0,05
Сечовина, ммоль/л	5,36± 0,27	1 група n=61	10,30± 0,18* p ₁ >0,05	9,40±0,16* p>0,05 p ₁ >0,05	7,35±0,18* [§] p<0,05 p ₁ <0,05	7,07±0,14* [§] p<0,05 p ₁ <0,05	5,73±0,20 [§] p<0,05 p ₁ <0,05
		2 група n=63	10,19± 0,19* p ₁ >0,05	9,14±0,29* p>0,05 p ₁ >0,05	8,93±0,28* p<0,05 p ₁ <0,05	8,43±0,25* p<0,05 p ₁ <0,05	7,37±0,23* p<0,05 p ₁ <0,05
		3 група n=59	9,51± 0,22* p ₁ >0,05	10,11±0,29* p>0,05	10,42±0,27* p<0,05	11,08±0,33* p<0,05	11,31±0,32* p<0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м ² .	95,27± 6,94	1 група n=38	65,34± 1,31* p ₁ <0,05	76,15±1,38* p<0,05 p ₁ >0,05	72,38±1,76* p<0,05 p ₁ <0,05	88,93±1,95* p<0,05 p ₁ >0,05	96,56±1,60 [§] p<0,05 p ₁ >0,05
		2 група n=42	67,38± 0,99* p ₁ <0,05	74,68±1,29* p<0,05 p ₁ >0,05	71,59±1,79* p<0,05 p ₁ <0,05	86,07±2,05* p<0,05 p ₁ >0,05	87,62±1,78* p<0,05 p ₁ <0,05
		3 група n=38	72,45± 1,85* p ₁ <0,05	74,53±2,31* p>0,05	79,0±1,85* p<0,05	89,60±1,60* p<0,05	94,70±1,62 p<0,05

Примітка: * – достовірність відносно норми; p<0,05 – достовірність до лікування; p₁<0,05 – достовірність до хворих контрольної групи; § – достовірність до хворих групи порівняння.

Рівень сечовини до лікування збільшувався в групі порівняння та основній групі хворих до 10,19±0,19 ммоль/л (p<0,05) та до 10,3±0,18 ммоль/л (p<0,05) відповідно на відміну від норми (5,36±0,27 ммоль/л), що свідчило також про погіршення функціонального стану нирок.

Обернено пропорційно спостерігалися зміни ШКФ до лікування. Рівень ШКФ знижувався у хворих групи порівняння до 67,38±0,99 мл/хв/1,73 м² (p<0,05) та основної групи до 65,34±1,31 мл/хв/1,73 м² (p<0,05) на відміну від контрольної групи хворих (72,45±1,85 мл/хв/1,73 м²) та норми (95,27±6,94 мл/хв/1,73 м²).

Таким чином, у хворих на УН, коморбідного з МС азотовидільна функція нирок на початку лікування була достовірно гірша, ніж у здорових осіб та хворих контрольної групи.

Рівень креатиніну підвищувався достовірно до $148,44 \pm 3,75$ мкмоль/л ($p < 0,05$) у хворих основної групи через 7 діб та знижувався через 60 діб до $108,62 \pm 3,10$ мкмоль/л ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою хворих ($125,75 \pm 3,50$ мкмоль/л та $120,0 \pm 3,10$ мкмоль/л). Водночас рівень креатиніну у хворих основної групи на відміну від групи порівняння знижувався з $121,59 \pm 3,49$ мкмоль/л до $108,62 \pm 3,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та з $118,93$ мкмоль/л до $106,92 \pm 2,75$ мкмоль/л ($p < 0,05$) відповідно через 60 діб та через 3-6 місяців лікування.

Також спостерігалось достовірне зниження через 14 діб лікування рівня сечовини у хворих групи порівняння до $8,93 \pm 0,28$ ммоль/л ($p < 0,05$) та до $7,35 \pm 0,18$ ммоль/л ($p < 0,05$) у хворих основної групи порівняно з контрольною групою ($10,42 \pm 0,27$ ммоль/л). Достовірне зниження даного показника на відміну від контрольної групи спостерігалось через 60 діб у хворих групи порівняння з $11,08 \pm 0,33$ ммоль/л до $8,43 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,05$) та основної групи до $7,07 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,05$) та найбільш суттєве через 3-6 місяців спостереження з $11,31 \pm 0,32$ ммоль/л до $7,37 \pm 0,23$ ммоль/л ($p < 0,05$) та до $5,73 \pm 0,20$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно. Водночас у хворих, які приймали кверцетин, на відміну від хворих групи порівняння, рівень сечовини знижувався відповідно через 14 діб з $8,93 \pm 0,28$ ммоль/л до $7,35 \pm 0,18$ ммоль/л ($p < 0,05$), через 60 діб – з $8,43 \pm 0,25$ ммоль/л до $7,07 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців лікування з $7,37 \pm 0,23$ ммоль/л до $5,73 \pm 0,20$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно.

Зниження рівня ШКФ через 14 діб спостерігалось у хворих групи порівняння і основної групи на відміну від контрольної групи хворих з $79,0 \pm 1,85$ мл/хв/1,73 м² до $71,50 \pm 1,79$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$) та до $72,38 \pm 1,76$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$) відповідно. Підвищення даного показника було відмічено через 3-6 місяців у хворих, які приймали кверцетин, на відміну від хворих групи порівняння з $87,62 \pm 1,78$ мл/хв/1,73 м² до $96,56 \pm 1,60$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування традиційної терапії та лікарських засобів, які корегують метаболічні процеси протягом 3-6 місяців, приводило до покращення динаміки змін показників функціонального стану нирок у хворих групи порівняння. Додавання до базисної терапії кверцетину сприяло поступовому, більш значному зниженню рівня креатиніну та сечовини, а також суттєвому збільшенню рівня ШКФ в кінці лікування.

У результаті дослідження показників доплерографії нирок до лікування було виявлено (табл. 5.3), що IR у правій враженій нирці збільшувався найбільш суттєво у хворих основної групи ($0,74 \pm 0,02$ ($p < 0,05$)) на відміну від норми ($0,56 \pm 0,01$), що свідчило про погіршення її кровопостачання.

Рівень PI підвищувався достовірно у хворих контрольної групи та основної групи однаково з $0,76 \pm 0,04$ до $1,45 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) та до $1,45 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) відповідно. Рівень PI у хворих основної групи збільшувався на відміну від хворих групи порівняння з $1,20 \pm 0,03$ до $1,45 \pm 0,06$ ($p < 0,05$), як наслідок погіршення напруженоеластичних властивостей судин нирки при УН, коморбідного з МС та максимальної швидкості кровотока. Рівень S/D відрізнявся від норми ($2,32 \pm 0,07$) у правій нирці найбільш суттєво у хворих основної групи до $4,32 \pm 0,32$ ($p < 0,05$), що характеризувало погіршення стану серцево-судинної діяльності. Рівень S/D також підвищувався на відміну від хворих контрольної групи ($3,56 \pm 0,25$) у хворих основної групи до $4,32 \pm 0,32$ ($p < 0,05$), а від хворих групи порівняння ($2,92 \pm 0,06$) до $4,32 \pm 0,32$ ($p < 0,05$) відповідно.

У процесі лікування найбільш значна динаміка зниження рівня IR, PI та S/D у правій враженій нирці спостерігалася у хворих основної групи протягом 3-6 місяців з $0,74 \pm 0,02$ до $0,58 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), з $1,45 \pm 0,06$ до $0,98 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) та з $4,32 \pm 0,32$ до $2,60 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) відповідно. Рівень цих показників доплерографії у правій враженій нирці в кінці лікування на відміну від хворих контрольної групи знижувався у хворих групи порівняння та основної групи однаково: рівень IR з $0,74 \pm 0,02$ до $0,59 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) та до $0,58 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) відповідно, рівень S/D з $3,92 \pm 0,26$ до $2,55 \pm 0,05$ ($p < 0,05$) та до $2,60 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) відповідно, що вказувало на покращення

кровопостачання в правій нирці, напруженоеластичних властивостей судин нирки та максимальної швидкості кровотока.

Таблиця 5.3 – Динаміка показників доплерографії правої враженої нирки у хворих основної групи, групи порівняння та контрольної групи

Показники	Показники правої нирки у здорових осіб n = 41	Групи хворих	Термін лікування	
			До лікування	Через 3-6 місяців
IR	0,56±0,01	1 група n = 34	0,74±0,02* p ₁ >0,05	0,58±0,01 p<0,05 p ₁ <0,05
		2 група n = 30	0,69±0,01* p ₁ >0,05	0,59±0,01 p<0,05 p ₁ <0,05
		3 група n = 31	0,69±0,02*	0,74±0,02* p>0,05
PI	0,76±0,04	1 група n = 34	1,45±0,06* [§] p ₁ >0,05	0,98±0,02 [§] p<0,05 p ₁ <0,05
		2 група n = 30	1,20±0,03* p ₁ <0,05	1,11±0,03* p ₁ <0,05
		3 група n = 31	1,45±0,07*	1,50±0,07* p>0,05
S/D	2,32±0,07	1 група n = 34	4,32±0,32* [§] p ₁ <0,05	2,60±0,02 p<0,05 p ₁ <0,05
		2 група n = 30	2,92±0,06* p ₁ <0,05	2,55±0,05 p<0,05 p ₁ <0,05
		3 група n = 31	3,56±0,25*	3,92±0,26* p>0,05

Примітка: * - достовірність по відношенню до норми, p<0,05 – достовірність до лікування; p₁<0,05 достовірність до хворих контрольної групи, § - достовірність до хворих групи порівняння

Рівень PI знижувався істотно у хворих основної групи з 1,50±0,07 до 0,98±0,02 (p<0,05) та групи порівняння – до 1,11±0,03 (p<0,05). Застосування кверцетину сприяло незначному зниженню рівня PI у правій нирці на відміну від хворих групи порівняння з 1,11±0,03 до 0,98±0,02 (p<0,05), що свідчило про поліпшення напруженоеластичних властивостей судин та максимальної швидкості кровотока.

При наявності уратних каменів в лівій нирці (табл. 5.4) рівень PI найбільш істотно збільшувався до лікування на відміну від норми (0,76±0,06) у хворих основної групи до 1,42±0,06 (p<0,05), у хворих контрольної групи до 1,36±0,08 (p<0,05) та у

хворих групи порівняння – до $1,20 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) відповідно, як наслідок погіршення напруженоеластичних властивостей судин нирки та максимальної швидкості кровотоку.

Таблиця 5.4 – Динаміка показників доплерографії лівої враженої нирки у хворих основної групи, групи порівняння та контрольної групи

Показники	Показники лівої нирки у здорових осіб n = 41	Групи хворих	Термін лікування	
			До лікування	Через 3-6 місяців
IR	0,56±0,01	1 група n = 27	0,75±0,02 ^{*/§} p ₁ >0,05	0,57±0,02 p<0,05 p ₁ <0,05
		2 група n = 33	0,64±0,01 [*] p ₁ >0,05	0,61±0,01 p>0,05 p ₁ <0,05
		3 група n = 28	0,68±0,01 [*]	0,79±0,02 [*] p<0,05
PI	0,76±0,04	1 група n = 27	1,42±0,06 ^{*/§} p ₁ >0,05	0,85±0,02 [§] p<0,05 p ₁ <0,05
		2 група n = 33	1,20±0,04 [*] p ₁ <0,05	1,02±0,03 [*] p<0,05 p ₁ <0,05
		3 група n = 28	1,36±0,08 [*]	1,54±0,07 [*] p<0,05
S/D	2,32±0,07	1 група n = 27	3,50±0,15 [*] p ₁ >0,05	2,50±0,04 [§] p<0,05 p ₁ <0,05
		2 група n = 33	2,79±0,07 [*] p ₁ <0,05	2,62±0,02 p<0,05 p ₁ <0,05
		3 група n = 28	3,26±0,21 [*]	3,91±0,25 [*] p<0,05

Примітка: * - достовірність по відношенню до норми, p<0,05 – достовірність до лікування; p₁ < 0,05 достовірність до хворих контрольної групи, § - достовірність до хворих групи порівняння.

Рівень IR підвищувався незначно у хворих контрольної групи з $0,56 \pm 0,01$ до $0,68 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) та до $0,75 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) у хворих основної групи відповідно, що засвідчувало зменшення швидкості кровотоку у лівій враженій нирці. Рівень S/D до лікування підвищувався достовірно у хворих групи порівняння на відміну від норми ($2,32 \pm 0,07$) до $2,79 \pm 0,07$ ($p < 0,05$), у хворих контрольної групи до $3,26 \pm 0,21$ ($p < 0,05$) та у хворих основної групи до $3,50 \pm 0,15$ ($p < 0,05$) відповідно, що приводило до

зниження кровопостачання нирки та її функціональної здібності. Водночас рівень IR, PI та S/D збільшувався до лікування у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння з $0,64 \pm 0,01$ до $0,75 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), з $1,20 \pm 0,04$ до $1,42 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) та з $2,79 \pm 0,07$ до $3,50 \pm 0,15$ ($p < 0,05$) відповідно.

У лівій враженій нирці динаміка змін доплерографії спостерігалася найбільш суттєвіша у хворих основної групи через 3-6 місяців лікування кверцетином на фоні базисної терапії. Так, рівень PI найбільш значно зменшувався з $1,42 \pm 0,06$ до $0,85 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Рівень IR знижувався з $0,75 \pm 0,02$ до $0,57 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) та рівень S/D – з $3,50 \pm 0,15$ до $2,50 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) відповідно. Рівень показників доплерографії в кінці лікування знижувався значніше при застосуванні хворими кверцетину на відміну від хворих контрольної групи – IR з $0,79 \pm 0,02$ до $0,57 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) та у хворих групи порівняння до $0,61 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) відповідно, PI – з $1,54 \pm 0,09$ до $0,85 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) та до $1,02 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) відповідно, S/D – з $3,91 \pm 0,25$ до $2,50 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) та до $2,62 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) відповідно. За такої умови рівень PI знижувався у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння з $1,02 \pm 0,03$ до $0,85 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Рівень S/D достовірно знижувався у хворих основної групи з $2,62 \pm 0,02$ до $2,50 \pm 0,04$ ($p < 0,05$).

Таким чином, на початку лікування всі показники доплерографії у хворих основної групи та групи порівняння були достовірно вищими, ніж в контрольній групі та нормі, що свідчило про погіршення кровотоку нирок.

Протягом лікування у хворих основної групи спостерігалася позитивна динаміка змін показників доплерографії у правій і лівій ураженій нирці. Лікування хворих основної групи кверцетином на тлі базисної терапії сприяло найбільш істотному зниженню показників PI та S/D через 3-6 місяців лікування. За такої умови рівень PI в обох нирках та рівень S/D у лівій враженій нирці знижувався достовірно у хворих основної групи на відміну групи порівняння, що вказувало на покращення напруженоеластичних властивостей судин, максимальної швидкості кровотоку, стану серцево-судинної функції.

5.2 Стан метаболічних процесів

5.2.1 Показники пуринового обміну та прекурсорів сечової кислоти у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом протягом лікування

Рівень СК у сироватці крові збільшувався до лікування на відміну від норми та хворих контрольної групи у хворих групи порівняння до $516,80 \pm 18,53$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та у хворих основної групи до $523,43 \pm 18,13$ мкмоль/л ($p < 0,05$) відповідно (табл. 5.5).

Вміст СК у сироватці крові на відміну від хворих контрольної групи збільшувався відповідно через 7 діб спостереження у хворих групи порівняння з $383,28 \pm 18,12$ мкмоль/л до $485,49 \pm 18,23$ мкмоль/л ($p < 0,05$), а через 3-6 місяців лікування зменшувався до $385,0 \pm 22,49$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Рівень цього показника знижувався достовірно у хворих основної групи через 60 діб з $424,69 \pm 18,67$ мкмоль/л до $282,48 \pm 9,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців з $463,83 \pm 18,12$ мкмоль/л до $262,14 \pm 7,21$ мкмоль/л ($p < 0,05$) відповідно. За такої умови рівень СК у сироватці крові знижувався через 60 діб на відміну від хворих групи порівняння з $412,70 \pm 17,23$ мкмоль/л до $282,48 \pm 9,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців спостереження з $385,0 \pm 22,49$ мкмоль/л до $262,14 \pm 7,21$ мкмоль/л ($p < 0,05$) відповідно.

У сечі до лікування у хворих групи порівняння та основної групи рівень СК збільшувався на відміну від хворих контрольної групи з $6,52 \pm 0,22$ ммоль/л.доб. до $8,01 \pm 0,17$ ммоль/л. доб. ($p < 0,05$) та до $8,50 \pm 0,27$ ммоль/л.доб. ($p < 0,05$) відповідно, що вказувало на порушення метаболічних процесів. Водночас через 60 діб лікування спостерігалось зниження рівня СК в сечі з $7,96 \pm 0,18$ ммоль/л.доб. до $6,42 \pm 0,18$ ммоль/л.доб. ($p < 0,05$) та до $5,49 \pm 0,15$ ммоль/л.доб. ($p < 0,05$) відповідно.

Зниження цих показників спостерігалось через 3-6 місяців з $8,39 \pm 0,17$ ммоль/л.доб до $5,72 \pm 0,11$ ммоль/л.доб. ($p < 0,05$) та до $2,91 \pm 0,12$ ммоль/л.доб. ($p < 0,05$) відповідно. Достовірне зниження рівня СК в сечі спостерігалось у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння через 60 діб з $6,42 \pm 0,18$ ммоль/л.доб.

до $5,49 \pm 0,15$ ммоль/л.доб. ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців — з $5,72 \pm 0,1$ ммоль/л.доб. до $2,91 \pm 0,12$ ммоль/л.доб. ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 5.5 – Рівень СК у сироватці крові та сечі у хворих першої, другої та третьої груп

Показник	Норма n=41	Групи хворих	До лікування	Через 7 діб	Через 14 діб	Через 60 діб	Через 3-6 місяців
СК у сироватці крові, ммоль/л	202,63±5,25	1 група n=61	523,43± 18,13* p<0,05	456,42± 13,46* p<0,05 p<0,05 p<0,05 p<0,05 p<0,05 p<0,05	394,34± 10,03* p<0,05 p<0,05 p<0,05 p<0,05 p<0,05 p<0,05	282,48±9,12*§ p<0,05 p<0,05	262,14±7,21*§ p<0,05 p<0,05
		2 група n=63	516,80± 18,53* p<0,05	485,49± 18,23* p>0,05 p<0,05	437,34± 11,52* p<0,05 p<0,05 p<0,05 p<0,05 p<0,05	412,70± 17,23* p<0,05 p<0,05 p<0,05 p<0,05 p<0,05	385,0±22,49* p<0,05 p<0,05
		3 група n=59	368,04± 15,62* p<0,05	383,28± 18,12* p>0,05	409,36± 13,98* p>0,05	424,69± 18,67* p<0,05	463,83±18,12* p<0,05
СК у сечі, ммоль/л.доб.	1,96±0,05	1 група n=61	8,50± 0,27* p<0,05	8,72±0,06* p>0,05 p<0,05	7,33±0,13* p<0,05 p<0,05 p<0,05	5,49±0,15*§ p<0,05 p<0,05	2,91±0,12*§ p<0,05 p<0,05
		2 група n=63	8,01± 0,17* p<0,05	7,51±0,15* p<0,05 p<0,05	7,61±0,14* p>0,05 p<0,05 p<0,05	6,42±0,18* p<0,05 p<0,05	5,72±0,11* p<0,05 p<0,05
		3 група n=59	6,52± 0,22* p<0,05	5,98±0,29* p>0,05	6,80±0,18* p>0,05	7,96±0,18* p<0,05	8,39±0,17* p<0,05
рН сечі	6,66±0,04	1 група n=61	4,32± 0,04* p<0,05	5,03±0,06* p<0,05 p<0,05 p<0,05	5,22±0,05* p<0,05 p<0,05 p<0,05	6,25±0,10 p<0,05 p<0,05	6,74±0,05§ p<0,05 p<0,05
		2 група n=63	4,51± 0,08* p<0,05	4,62±0,06* p>0,05 p<0,05	4,88±0,08* p<0,05 p<0,05 p<0,05	5,88±0,08 p<0,05 p<0,05 p<0,05	6,04±0,08 p<0,05 p<0,05
		3 група n=59	5,02± 0,08* p<0,05	4,96±0,07* p>0,05	4,85±0,05* p>0,05	5,0±0,08* p>0,05	5,50±0,11* p<0,05

Примітка: * – достовірність відносно норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування; $p < 0,05$ – достовірність до хворих контрольної групи; § – достовірність до хворих групи порівняння.

Як відомо, про зміни показників пуринового обміну свідчить також рН сечі. Так, у хворих контрольної групи, групи порівняння та основної групи до лікування на відміну від норми ($6,66 \pm 0,04$) спостерігалось зниження рівня рН в кислий бік до $5,02 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), до $4,51 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) та до $4,32 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) відповідно.

Через 3-6 місяців у хворих основної групи рівень рН достовірно збільшувався на відміну від хворих контрольної групи від $5,50 \pm 0,11$ до $6,74 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Також збільшення рівня рН спостерігалось у ці терміни у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння від $6,04 \pm 0,08$ до $6,74 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Отже, лікування кверцетином на фоні базисної терапії зрушувало рівень рН у лужну сторону, сягаючи рівня норми, що сприяло руйнуванню уратних каменів та зменшенню КУ.

У хворих групи порівняння активність ксантинооксидази була високою до $5,12 \pm 0,37$ нмоль/л.хв ($p < 0,05$) на відміну від норми ($3,66 \pm 0,32$ нмоль/л.хв) (табл.5.6). Водночас у хворих основної групи, активність ферменту була ще більшою до $5,92 \pm 0,42$ нмоль/л.хв ($p < 0,05$), що вказувало на значні метаболічні порушення та активацію пуринового обміну.

За цих обставин спостерігалось значне зниження активності ксантинооксидази у хворих групи порівняння та основної групи через 14 діб лікування у порівнянні з хворими контрольної групи від $6,19 \pm 0,62$ нмоль/л.хв до $3,98 \pm 0,46$ нмоль/л.хв ($p < 0,05$) та до $4,09 \pm 0,32$ нмоль/л.хв ($p < 0,05$) відповідно.

Аналогічно, але більш значно знижувалася активність цього показника через 3-6 місяців лікування у цих групах хворих від $6,81 \pm 1,01$ нмоль/л.хв до $3,13 \pm 0,21$ нмоль/л.хв ($p < 0,05$) та до $2,93 \pm 0,23$ нмоль/л.хв ($p < 0,05$) відповідно. Отже, застосування хворими кверцетину суттєво знижувало активність ксантинооксидази.

Рівень лимонної кислоти у сироватці крові до лікування у хворих контрольної групи збільшувався суттєво на відміну від норми ($208,0 \pm 25,90$ мг/л) до $300,50 \pm 20,28$ мг/л ($p < 0,05$). Ще більші зміни відбувалися у хворих групи порівняння та основної групи – збільшення до $363,90 \pm 14,38$ мг/л ($p < 0,05$) та до $390,70 \pm 12,31$ мг/л ($p < 0,05$) відповідно.

Достовірне збільшення метаболіту ЦТК спостерігалось до лікування на відміну від хворих контрольної групи у хворих групи порівняння з $300,50 \pm 20,28$ мг/л до $363,90 \pm 14,38$ мг/л ($p < 0,05$) та у хворих основної групи та до $390,70 \pm 12,31$ мг/л ($p < 0,05$) відповідно, що свідчило про негативний вплив на стан пуринового обміну при УН та МС.

За такої умови через 14 діб лікування рівень лимонної кислоти у хворих групи порівняння та основної групи на відміну від хворих контрольної групи знижувався незначно від $301,30 \pm 19,85$ мг/л до $264,29 \pm 14,51$ мг/л ($p < 0,05$) та до $275,61 \pm 13,10$ мг/л ($p < 0,05$) відповідно. Водночас рівень цього показника суттєво знижувався через 3-6 місяців лікування від $349,50 \pm 30,72$ мг/л до $223,43 \pm 15,86$ мг/л ($p < 0,05$) та до $198,39 \pm 12,49$ мг/л ($p < 0,05$) відповідно. Достовірне зниження лимонної кислоти на відміну від хворих групи порівняння спостерігалось у хворих основної групи від $223,43 \pm 15,86$ мг/л до $198,39 \pm 12,49$ мг/л ($p < 0,05$). Таким чином, рівень ключового метаболіту ЦТК – лимонної кислоти найбільш значно знижувався у хворих основної групи під впливом кверцетину на тлі базисної терапії, що сягало рівня норми.

Таблиця 5.6 – Рівень прекурсорів СК у хворих основної групи, групи порівняння та контрольної групи

Показник	Норма n=41	Групи хворих	До лікування	Через 14 діб	Через 3-6 місяців
Ксантиоксидаза у сироватці крові, нмоль/мл.хв	3,66±0,32	1 група n=61	5,92±0,42* $p_1 > 0,05$	4,09±0,32* $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,93±0,23 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
		2 група n=63	5,12±0,37* $p_1 > 0,05$	3,98±0,46 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,13±0,21 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
		3 група n=59	5,50±0,45* $p_1 > 0,05$	6,19±0,62* $p < 0,05$	6,81±1,01* $p < 0,05$
Лимонна кислота у сироватці крові, мг/л	208,0±25,90	1 група n=61	390,70±12,31* $p_1 < 0,05$	275,61±13,10* $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	198,39±12,49 [§] $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
		2 група n=63	363,90±14,38* $p_1 < 0,05$	264,29±14,51* $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	223,43±15,86* $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
		3 група n=59	300,50±20,28* $p_1 > 0,05$	301,30±19,85* $p > 0,05$	349,50±30,72* $p < 0,05$
Глутамін у сироватці крові, мкмоль/л	141,0±4,32	1 група n=61	221,26±7,57* [§] $p_1 > 0,05$	168,09±6,84* $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	139,91±7,32 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
		2 група n=63	214,95±8,94* $p_1 > 0,05$	167,76±6,04* $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	144,52±8,20 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
		3 група n=59	223,71±9,24* $p_1 > 0,05$	198,57±21,95* $p < 0,05$	192,10±19,63* $p < 0,05$

Примітка: * – достовірність відносно норми; $p < 0,05$ – достовірність до лікування; $p_1 < 0,05$ – достовірність до хворих контрольної групи; [§] – достовірність до хворих групи порівняння.

Про зміни пуринового обміну свідчило збільшення рівня глутаміну до лікування у хворих контрольної групи, групи порівняння та основної групи до $223,71 \pm 9,24$ мкмоль/л ($p < 0,05$), до $214,95 \pm 8,94$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та до $221,26 \pm 7,57$ мкмоль/л ($p < 0,05$) відповідно, на відміну від норми ($141,0 \pm 4,32$ мкмоль/л).

У хворих групи порівняння та основної групи через 14 діб спостерігалось незначне зниження глутаміну на відміну від хворих контрольної групи від $198,57 \pm 21,95$ мкмоль/л до $167,76 \pm 6,04$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та до $168,09 \pm 6,84$ мкмоль/л ($p < 0,05$) відповідно. Достовірне зниження цього показника спостерігалось через 3-6 місяців лікування у хворих групи порівняння та основної групи на відміну від хворих контрольної групи від $192,10 \pm 19,63$ мкмоль/л до $144,52 \pm 8,20$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та до $139,91 \pm 7,32$ мкмоль/л ($p < 0,05$), що сягало рівня здорових осіб.

5.2.2 Показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом протягом комплексної терапії

Рівень ЗХС, ТГ, β -ЛП, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ на початку лікування збільшувався, а ХС ЛПВЩ знижувався у хворих основної групи та групи порівняння на відміну від норми та хворих контрольної групи (табл. 5.7; 5.8). Про порушення ліпідного обміну свідчило збільшення рівня ХІА.

У процесі лікування через 3-6 місяців рівень ЗХС знижувався достовірно у хворих основної групи до $3,75 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,05$) на відміну від хворих групи порівняння ($4,64 \pm 0,11$ ммоль/л).

Найбільш виразно рівень ТГ достовірно знижувався у хворих основної групи через 3-6 місяців лікування на відміну від хворих групи порівняння від $1,45 \pm 0,06$ ммоль/л до $1,22 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$).

У хворих, які приймали кверцетин, достовірно знижувався рівень ХС ЛПНЩ від $3,23 \pm 0,15$ ммоль/л до $2,68 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,05$) та від $3,26 \pm 0,17$ ммоль/л до $2,49 \pm 0,20$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно через 60 діб та через 3-6 місяців лікування, порівняно з хворими першої та другої груп.

Таблиця 5.7 – Показники ліпідного обміну у хворих на УН першої, другої та третьої груп

Показник	Норма n=41	Групи хворих	До лікування	Через 7 діб	Через 14 діб	Через 60 діб	Через 3-6 місяців
ЗХС, ммоль/л	4,45±0,11	1 група n=61	6,94±0,30* p₁<0,05	5,98±0,17* p<0,05 p₁<0,05	6,14±0,15* p<0,05 p₁<0,05	4,17±0,16 p<0,05 p₁<0,05	3,75±0,17§ p<0,05 p₁<0,05
		2 група n=63	6,87±0,19* p₁<0,05	6,33±0,14* p<0,05 p₁<0,05	5,94±0,18* p<0,05 p₁<0,05	4,86±0,18 p<0,05 p₁<0,05	4,64±0,11 p<0,05 p₁<0,05
		3 група n=59	4,98±0,17	5,08±0,17 p>0,05	5,20±0,14* p>0,05	5,66±0,16* p<0,05	6,05±0,15* p<0,05
ТГ, ммоль/л	1,01±0,06	1 група n=61	2,08±0,08* p₁<0,05	1,82±0,09* p<0,05 p₁<0,05	1,76±0,04* p<0,05 p₁<0,05	1,60±0,08* p>0,05 p₁>0,05	1,22±0,02*§ p<0,05 p₁<0,05
		2 група n=63	1,89±0,14* p₁<0,05	1,73±0,06* p<0,05 p₁<0,05	1,66±0,08* p<0,05 p₁<0,05	1,46±0,12* p<0,05 p₁<0,05	1,45±0,06* p>0,05 p₁<0,05
		3 група n=59	1,12±0,10	1,40±0,09* p>0,05	1,35±0,08* p>0,05	1,66±0,12* p<0,05	1,72±0,11* p<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,83±0,02	1 група n=61	1,17±0,06* p₁>0,05	1,22±0,06* p<0,05 p₁>0,05	1,52±0,04* p<0,05 p₁>0,05	1,55±0,03* p<0,05 p₁<0,05	1,52±0,06* p<0,05 p₁<0,05
		2 група n=63	1,14±0,05* p₁>0,05	1,14±0,04* p>0,05 p₁>0,05	1,35±0,05* p>0,05 p₁>0,05	1,34±0,06* p>0,05 p₁>0,05	1,41±0,08* p<0,05 p₁<0,05
		3 група n=59	1,32±0,06*	1,31±0,07* p>0,05	1,32±0,06* p>0,05	1,16±0,06* p>0,05	1,0±0,43* p<0,05
β-ЛП, ум.од.	39,53±1,64	1 група n=61	67,76±3,41* p₁>0,05	59,78±2,32* p>0,05 p₁>0,05	54,95±2,82* p>0,05 p₁>0,05	47,50±3,26* p<0,05 p₁<0,05	36,79±1,3§ p<0,05 p₁<0,05
		2 група n=63	73,37±3,02* p₁<0,05	66,74±2,26* p>0,05 p₁<0,05	61,41±2,99* p<0,05 p₁<0,05	54,05±5,21* p<0,05 p₁<0,05	45,17±2,07* p<0,05 p₁<0,05
		3 група n=59	60,36±3,85*	56,64±1,79* p>0,05	53,50±2,92* p>0,05	79,38±3,98* p<0,05	73,43±1,96* p<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,0±0,11	1 група n=61	4,95±0,22* p₁<0,05	3,91±0,16* p>0,05 p₁>0,05	3,43±0,14* p>0,05 p₁>0,05	2,86±0,17*§ p<0,05 p₁<0,05	2,49±0,20*§ p<0,05 p₁<0,05
		2 група n=63	4,74±0,27* p₁<0,05	4,16±0,17* p<0,05 p₁<0,05	3,87±0,19* p<0,05 p₁<0,05	3,23±0,15* p<0,05 p₁<0,05	3,26±0,17* p<0,05 p₁<0,05
		3 група n=59	3,19±0,12*	3,12±0,12* p<0,05	3,22±0,12* p>0,05	3,80±0,17* p<0,05	4,03±0,21* p<0,05

Примітка: * – достовірність відносно норми; p<0,05 – достовірність до лікування; p₁<0,05 – достовірність до хворих контрольної групи; § – достовірність до хворих групи порівняння.

Таблиця 5.8 – Показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на УН основної групи, групи порівняння та контрольної групи

Показник	Норма n=41	Групи хворих	До лікування	Через 7 діб	Через 14 діб	Через 60 діб	Через 3-6 місяців
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,46±0,03	1 група n=61	0,91±0,06* p₁<0,05	0,83±0,04* p>0,05 p₁>0,05	0,79±0,04* p>0,05 p₁>0,05	0,64±0,02* p<0,05 p₁>0,05	0,57±0,02§ p<0,05 p₁<0,05
		2 група n=63	0,86±0,04* p₁<0,05	0,78±0,03* p>0,05 p₁>0,05	0,76±0,05* p>0,05 p₁>0,05	0,71±0,03* p>0,05 p₁>0,05	0,67±0,04* p>0,05 p₁>0,05
		3 група n=59	0,51±0,05	0,64±0,03* p<0,05	0,61±0,04* p>0,05	0,76±0,07* p<0,05	0,81±0,09* p<0,05
ХІА	1,44±0,06	1 група n=61	5,83±0,58* p₁<0,05	4,40±0,33* p<0,05 p₁>0,05	3,17±0,19* p<0,05 p₁>0,05	1,72±0,12* p<0,05 p₁<0,05	1,57±0,18§ p<0,05 p₁<0,05
		2 група n=63	5,63±0,37* p₁<0,05	5,04±0,35* p>0,05 p₁<0,05	3,69±0,28* p<0,05 p₁>0,05	2,61±0,45* p<0,05 p₁<0,05	2,51±0,39* p<0,05 p₁<0,05
		3 група n=59	2,87±0,16*	3,20±0,23* p>0,05	3,18±0,28* p>0,05	3,94±0,38* p<0,05	4,10±0,60* p<0,05
Глюкоза, ммоль/л,	4,15±0,15	1 група n=61	7,31±0,21* p₁<0,05	6,75±0,14* p<0,05 p₁<0,05	5,66±0,15* p<0,05 p₁<0,05	5,15±0,14* p>0,05 p₁>0,05	4,67±0,11*§ p<0,05 p₁>0,05
		2 група n=63	7,04±0,15* p₁<0,05	6,61±0,19* p<0,05 p₁<0,05	5,88±0,16* p<0,05 p₁<0,05	5,78±0,11* p<0,05 p₁<0,05	5,79±0,09* p<0,05 p₁<0,05
		3 група n=59	4,09±0,12	4,21±0,12 p<0,05	4,49±0,09 p<0,05	4,32±0,12 p>0,05	4,37±0,08 p<0,05
НЬА1с, %		1 група n=61	7,10±0,11§ p₁<0,05	-	-	-	4,98±0,18§ p<0,05 p₁>0,05
		2 група n=63	8,37±0,63 p₁<0,05	-	-	-	7,04±0,14 p<0,05 p₁<0,05
		3 група n=59	5,29±0,11	-	-	-	5,23±0,11 p>0,05

Примітка: * – достовірність відносно норми; p<0,05 – достовірність до лікування; p₁<0,05 – достовірність до хворих контрольної групи; § – достовірність до хворих групи порівняння.

Про позитивну динаміку показників ліпідного обміну свідчило також підвищення у процесі лікування рівня ХС ЛПВЩ у порівнянні з контрольною групою

суттєво через 3-6 місяців від $1,0 \pm 0,43$ ммоль/л до $1,41 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$) у хворих групи порівняння та відповідно через 60 діб і через 3-6 місяців лікування у хворих основної групи від $1,16 \pm 0,06$ ммоль/л до $1,55 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$) та від $1,0 \pm 0,43$ ммоль/л до $1,52 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно, що було нижче, ніж у нормі.

Достовірне зниження рівня глюкози (табл. 5.8) спостерігалось через 3-6 місяців у хворих основної групи від $5,79 \pm 0,09$ ммоль/л до $4,67 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,05$) на відміну від хворих групи порівняння. Водночас, рівень HbA1c у хворих основної групи знижувався достовірно до $4,98 \pm 0,18\%$ ($p < 0,05$) на відміну від групи порівняння ($7,04 \pm 0,14\%$).

Таким чином, рівень ЗХС, ТГ, β -ЛП, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХІА, відношення ЗХС/ХС ЛПВЩ найбільш значно підвищувався, а рівень ХС ЛПВЩ та відношення ХС ЛПВЩ/ХС ЛПНЩ знижувався у хворих основної групи та групи порівняння до лікування. У процесі лікування через 3-6 місяців гіполіпідемічна дія кверцетину на тлі базисної терапії спостерігалася у хворих основної групи. Рівень глюкози та HbA1c до лікування підвищувався у хворих на УН, коморбідного з МС. Через 3-6 місяців лікування рівень цих показників достовірно знижувався у хворих основної групи.

5.3 Стан перекисного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків

У хворих на УН на початку лікування спостерігалася активність ПОЛ, виражені зміни стану біологічних мембран, що індукує виснаження захисних механізмів (табл. 5.9). Наявність МС у хворих на УН посилювало процеси ОС, що супроводжувалося ослабленням АОЗ та активністю процесів вільнорадикального окиснення ліпідів.

Рівень ТБК-АП у хворих основної групи також знижувався на відміну від хворих групи порівняння ($0,96 \pm 0,03$ мкмоль/мл; $0,91 \pm 0,04$ мкмоль/мл; $0,82 \pm 0,02$ мкмоль/мл) через 14 діб до $0,62 \pm 0,06$ мкмоль/мл ($p < 0,05$), через 60 діб до $0,47 \pm 0,07$ мкмоль/мл ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців лікування до $0,38 \pm 0,04$ мкмоль/мл ($p < 0,05$) відповідно, що сягало рівня норми.

Таблиця 5.9 – Показники ПОЛ та АОС у хворих на УН основної групи, групи порівняння та контрольної групи

Показник	Норма n=41	Група	До лікування	Через 7 діб	Через 14 діб	Через 60 діб	Через 3-6 місяців
ТБК-АП, мкмоль/мл	0,36±0,03	1 n=61	0,91±0,05* p ₁ >0,05	0,76±0,04* p<0,05 p ₁ >0,05	0,62±0,06*§ p<0,05 p ₁ <0,05	0,47±0,07*§ p<0,05 p ₁ <0,05	0,38±0,04§ p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	1,02±0,03* p ₁ <0,05	0,94±0,04* p>0,05 p ₁ >0,05	0,96±0,03* p>0,05 p ₁ >0,05	0,91±0,04* p<0,05 p ₁ >0,05	0,82±0,02* p<0,05 p ₁ <0,05
		3 n=59	0,75±0,04* p<0,05	0,86±0,02* p<0,05	0,95±0,03* p<0,05	1,06±0,03* p<0,05	1,12±0,03* p<0,05
ДК, мкмоль/мл	0,51±0,01	1 n=61	1,86±0,20* p ₁ >0,05	1,45±0,05* p<0,05 p ₁ <0,05	1,15±0,07* p<0,05 p ₁ <0,05	0,99±0,04*§ p<0,05 p ₁ <0,05	0,80±0,06*§ p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	1,90±0,12* p ₁ >0,05	1,59±0,09* p<0,05 p ₁ <0,05	1,54±0,09* p<0,05 p ₁ <0,05	1,56±0,06* p<0,05 p ₁ <0,05	1,58±0,05* p<0,05 p ₁ <0,05
		3 n=59	1,89±0,17* p<0,05	2,18±0,15* p>0,05	2,35±0,08* p<0,05	2,44±0,06* p<0,05	2,79±0,05* p<0,05
ТК, мкмоль/мл	0,040±0,006	1 n=61	0,119±0,013* p ₁ <0,05	0,087±0,005* p<0,05 p ₁ >0,05	0,084±0,005* p<0,05 p ₁ >0,05	0,07±0,004*§ p<0,05 p ₁ <0,05	0,06±0,004*§ p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	0,116±0,006* p ₁ >0,05	0,085±0,004* p<0,05 p ₁ >0,05	0,097±0,005* p<0,05 p ₁ >0,05	0,095±0,003* p<0,05 p ₁ >0,05	0,094±0,003* p<0,05 p ₁ <0,05
		3 n=59	0,083±0,006* p<0,05	0,085±0,007* p>0,05	0,093±0,006* p>0,05	0,114±0,004* p>0,05	0,124±0,004* p<0,05
α-ТФ, мкмоль/мл	14,98±0,41	1 n=61	5,67±0,30* p ₁ <0,05	6,71±0,35* p<0,05 p ₁ >0,05	8,69±0,63* p<0,05 p ₁ <0,05	10,72±0,33*§ p<0,05 p ₁ <0,05	11,56±0,34*§ p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	6,52±0,48* p ₁ >0,05	7,34±0,39* p>0,05 p ₁ >0,05	7,36±0,18* p<0,05 p ₁ <0,05	7,74±0,19* p<0,05 p ₁ <0,05	7,89±0,35* p<0,05 p ₁ <0,05
		3 n=59	6,60±0,27* p<0,05	5,98±0,19* p<0,05	4,37±0,24* p<0,05	3,92±0,14* p<0,05	3,52±0,13* p<0,05
ГР, мкмоль/л.год.	20,43±0,76	1 n=61	13,54±0,36* p ₁ <0,05	18,16±0,59§ p<0,05 p ₁ <0,05	20,82±0,85§ p<0,05 p ₁ <0,05	25,24±1,69*§ p<0,05 p ₁ <0,05	26,45±0,99*§ p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	12,79±0,81* p ₁ <0,05	14,39±0,42* p>0,05 p ₁ >0,05	14,93±1,27* p<0,05 p ₁ >0,05	14,98±0,51* p<0,05 p ₁ >0,05	15,17±0,42* p<0,05 p ₁ <0,05
		3 n=59	16,49±0,86* p<0,05	14,65±0,83* p>0,05	14,84±0,72* p>0,05	12,58±0,61* p<0,05	10,78±0,37* p<0,05

Примітка: * – достовірність відносно норми; p<0,05 – достовірність до лікування; p₁<0,05 – достовірність до хворих контрольної групи; § – достовірність до хворих групи порівняння.

Рівень ДК поступово знижувався у хворих групи порівняння та основної групи на відміну від хворих контрольної групи. Ефективність кверцетину підтверджувалася достовірним зниженням рівня ДК та ТК у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння.

Відновлення антиперекисного ферменту ГР спостерігалось у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння протягом всього курсу лікування.

У хворих на УН зазначалася активація процесів ПОБ до лікування (табл. 5.10).

Антиоксидантна активність кверцетину підтверджувалася у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння через 14 діб зниження рівня ОМБ-356 від $0,310 \pm 0,016$ умов.од. до $0,240 \pm 0,010$ умов.од. ($p < 0,05$), через 60 діб – від $0,300 \pm 0,010$ умов.од. до $0,230 \pm 0,010$ умов.од. ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців – від $0,280 \pm 0,020$ умов.од. до $0,220 \pm 0,020$ умов.од. ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 5.10 – Показники ПОБ у хворих на УН основної групи, групи порівняння та контрольної групи

Показник	Норма n=41	Група	До лікування	Через 7 діб	Через 14 діб	Через 60 діб	Через 3-6 місяців
1	2	3	4	5	6	7	8
ОМБ-356, ум.од.	0,224±0,040	1 n=61	0,380±0,040* $p_1 < 0,05$	0,280±0,010* $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,240±0,010§ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,230±0,010§ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,220±0,020§ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
		2 n=63	0,350±0,020* $p_1 > 0,05$	0,320±0,020* $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,310±0,016* $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,300±0,010* $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,280±0,020* $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
		3 n=59	0,300±0,020* $p_1 > 0,05$	0,290±0,020* $p > 0,05$	0,360±0,040* $p > 0,05$	0,370±0,020* $p < 0,05$	0,420±0,010* $p < 0,05$
ОМБ 370, ум.од.	0,288±0,006	1 n=61	0,460±0,040* $p_1 < 0,05$	0,330±0,010* $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,270±0,010§ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,230±0,010*§ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,30±0,010 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
		2 n=63	0,410±0,030* $p_1 < 0,05$	0,370±0,030* $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,330±0,010* $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,330±0,010* $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	0,340±0,020* $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
		3 n=59	0,350±0,030* $p_1 > 0,05$	0,360±0,020* $p > 0,05$	0,380±0,010* $p > 0,05$	0,390±0,010* $p > 0,05$	0,510±0,020* $p < 0,05$

Продовження таблиці 5.10

1	2	3	4	5	6	7	8
ОМБ 430, ум.од.	0,150±0,003	1 n=61	0,260±0,022* p ₁ >0,05	0,200±0,007* p<0,05 p ₁ >0,05	0,180±0,006* p>0,05 p ₁ >0,05	0,150±0,008 [§] p<0,05 p ₁ <0,05	0,160±0,006 p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	0,230±0,015* p ₁ >0,05	0,220±0,009* p>0,05 p ₁ >0,05	0,210±0,009* p>0,05 p ₁ >0,05	0,188±0,005 p<0,05 p ₁ >0,05	0,180±0,014 p<0,05 p ₁ <0,05
		3 n=59	0,200±0,005* p>0,05	0,180±0,007* p>0,05	0,220±0,016* p>0,05	0,220±0,005* p>0,05	0,250±0,018* p<0,05
ОМБ 530, ум.од.	0,060±0,001	1 n=61	0,065±0,006 p ₁ <0,05	0,064±0,006 p>0,05 p ₁ <0,05	0,063±0,003 p>0,05 p ₁ <0,05	0,060±0,003 p>0,05 p ₁ >0,05	0,061±0,007 p>0,05 p ₁ >0,05
		2 n=63	0,062±0,004 p ₁ >0,05	0,056±0,002 p>0,05 p ₁ >0,05	0,059±0,003 p>0,05 p ₁ >0,05	0,055±0,003 p>0,05 p ₁ >0,05	0,055±0,007 p>0,05 p ₁ >0,05
		3 n=59	0,050±0,004 p>0,05	0,048±0,002 p>0,05	0,051±0,003 p>0,05	0,051±0,001 p>0,05	0,052±0,001 p>0,05

Примітка: * – достовірність відносно норми; p<0,05 – достовірність до лікування; p₁<0,05 – достовірність до хворих контрольної групи; [§] – достовірність до хворих групи порівняння.

Рівень ОМБ-370 знижувався достовірно у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння через 14 діб від 0,330±0,010 умов.од. до 0,270±0,010 умов.од. (p<0,05), суттєво через 60 діб – від 0,330±0,010 умов.од. до 0,230±0,010 умов.од. (p<0,05) відповідно. Водночас у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння спостерігалось зниження рівня ОМБ-430 через 60 діб лікування від 0,188±0,005 умов.од. до 0,150±0,008 умов.од. (p<0,05).

5.4 Показники екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації у хворих на уратний нефролітаз

Через 60 діб спостереження рівень калію у сироватці крові знижувався у хворих основної групи (табл. 5.11) на відміну від хворих групи порівняння від 4,92±0,08 ммоль/л до 4,23±0,15 ммоль/л (p<0,05).

Рівень калію у сечі (табл. 5.12) достовірно збільшувався у хворих основної групи до лікування до 82,90±10,09 ммоль/доб. (p<0,05) на відміну від норми (59,69±2,83 ммоль/доб).

Таблиця 5.11 – Показники електролітного обміну у сироватці крові (ммоль/л) хворих основної групи, групи порівняння та контрольної групи на УН

Показник	Норма n=41	Група хворих	До лікування	Через 7 діб	Через 14 діб	Через 60 діб	Через 3-6 місяців
Калій	4,59±0,08	1 n=61	5,01±0,19 p>0,05 p ₁ >0,05	4,87±0,13 p>0,05 p ₁ >0,05	4,96±0,13 p>0,05 p ₁ >0,05	4,23±0,15 [§] p<0,05 p ₁ >0,05	4,31±0,09 p<0,05 p ₁ >0,05
		2 n=63	5,07±0,22 p ₁ >0,05	4,91±0,19 p>0,05 p ₁ >0,05	4,72±0,10 p>0,05 p ₁ >0,05	4,92±0,08 p>0,05 p ₁ >0,05	4,52±0,10 p>0,05 p ₁ >0,05
		3 n=59	5,02±0,19	4,59±0,08 p>0,05	4,52±0,12 p>0,05	4,42±0,12 p<0,05	4,43±0,19 p<0,05
Натрій	134,77±1,25	1 n=61	171,66±3,47* p ₁ <0,05	147,23±0,80* p<0,05 p ₁ <0,05	143,38±0,79* p<0,05 p ₁ >0,05	146,0±0,69* p<0,05 p ₁ >0,05	134,71±1,72 [§] p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	165,10±3,46* p ₁ <0,05	145,54±0,89* p<0,05 p ₁ <0,05	144,0±0,58* p<0,05 p ₁ >0,05	144,47±1,09* p<0,05 p ₁ >0,05	142,13±0,89* p<0,05 p ₁ <0,05
		3 n=59	156,85±2,89* p ₁ <0,05	143,66±0,87* p<0,05	143,26±0,95* p<0,05	144,12±1,54* p<0,05	139,36±1,69* p<0,05
Кальцій іонізований	1,21±0,01	1 n=61	0,85±0,03* [§] p ₁ <0,05	1,15±0,02 p<0,05 p ₁ >0,05	1,14±0,02 p<0,05 p ₁ >0,05	1,17±0,01 p<0,05 p ₁ >0,05	1,21±0,02 p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	0,96±0,02* p ₁ >0,05	1,19±0,01 p<0,05 p ₁ >0,05	1,15±0,02 p<0,05 p ₁ >0,05	1,17±0,01 p<0,05 p ₁ >0,05	1,22±0,02 p<0,05 p ₁ <0,05
		3 n=59	1,04±0,03* p ₁ <0,05	1,15±0,01 p<0,05	1,15±0,01 p<0,05	1,16±0,01 p<0,05	1,05±0,01* p>0,05
Фосфор неорганічний	1,33±0,66	1 n=61	2,16±0,12* p ₁ <0,05	2,13±0,13* p>0,05 p ₁ <0,05	1,56±0,17* [§] p<0,05 p ₁ >0,05	1,62±0,10* p<0,05 p ₁ >0,05	1,32±0,10 p<0,05 p ₁ >0,05
		2 n=63	2,02±0,10* p ₁ <0,05	1,97±0,12* p>0,05 p ₁ <0,05	2,0±0,13* p>0,05 p ₁ <0,05	1,68±0,08* p<0,05 p ₁ >0,05	1,53±0,11* p<0,05 p ₁ >0,05
		3 n=59	1,86±0,08* p ₁ <0,05	1,69±0,10* p>0,05	1,58±0,25* p>0,05	1,40±0,12* p<0,05	1,38±0,07 p<0,05
Магній	0,86±0,02	1 n=61	0,71±0,01* p ₁ <0,05	0,81±0,02 p<0,05 p ₁ >0,05	0,84±0,02 p<0,05 p ₁ >0,05	0,85±0,02 p<0,05 p ₁ >0,05	1,05±0,05* [§] p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	0,72±0,01* p ₁ <0,05	0,79±0,02 p>0,05 p ₁ >0,05	0,80±0,02 p>0,05 p ₁ >0,05	0,82±0,02 p>0,05 p ₁ >0,05	0,81±0,02 p>0,05 p ₁ <0,05
		3 n=59	0,83±0,02 p ₁ <0,05	0,78±0,02 p>0,05	0,81±0,02 p>0,05	0,76±0,02 p>0,05	0,65±0,01* p<0,05

Примітка: * – достовірність відносно норми; p<0,05 – достовірність до лікування; p₁<0,05 – достовірність до хворих контрольної групи; [§] – достовірність до хворих групи порівняння.

Через 3-6 місяців рівень калію у сечі у хворих основної групи знижувався достовірно на відміну від хворих контрольної групи від $64,66 \pm 3,97$ ммоль/доб. до $58,90 \pm 2,63$ ммоль/доб. ($p < 0,05$).

Підвищення рівня натрію у сироватці крові на відміну від норми ($134,77 \pm 1,25$ ммоль/л) зазначалося у хворих групи порівняння та основної групи — до $165,10 \pm 3,46$ ммоль/л ($p < 0,05$) та до $171,66 \pm 3,47$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно. У хворих основної групи через 3-6 місяців спостерігалось незначне зниження рівня натрію у сироватці крові на відміну від хворих групи порівняння від $142,13 \pm 0,89$ ммоль/л до $134,71 \pm 1,72$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Метаболічні порушення сприяли підвищенню рівня натрію у сечі у хворих групи порівняння на початку лікування до $280,50 \pm 15,19$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) на відміну від норми ($183,09 \pm 4,21$ ммоль/доб.). Ефективність кверцетину підтверджувалася достовірним зниженням рівня натрію у сечі хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння через 14 діб від $256,25 \pm 14,21$ ммоль/доб. до $219,60 \pm 13,56$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців від $254,16 \pm 11,69$ ммоль/доб до $222,62 \pm 6,87$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) відповідно.

Спостерігалось достовірне зниження до лікування у хворих групи порівняння та основної групи відносно норми ($1,21 \pm 0,01$ ммоль/л) рівня кальцію іонізованого у сироватці крові до $0,96 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$) та до $0,85 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно. Водночас зазначалося достовірне підвищення рівня кальцію іонізованого у сироватці крові у хворих групи порівняння та основної групи на відміну від хворих контрольної групи через 3-6 місяців лікування від $1,05 \pm 0,01$ ммоль/л до $1,22 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$) та до $1,21 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно.

У хворих групи порівняння рівень кальцію іонізованого у сечі був вищим відносно норми ($2,41 \pm 0,27$ ммоль/доб.) до лікування до $2,64 \pm 0,27$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) та у хворих основної групи до $3,30 \pm 0,15$ ммоль/доб. ($p < 0,05$), що вказувало на метаболічні порушення. Водночас через 3-6 місяців спостереження у хворих групи електролітного балансу на відміну від хворих контрольної групи ($3,13 \pm 0,20$ ммоль/доб.) до $2,43 \pm 0,25$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) та до $2,55 \pm 0,26$ ммоль/доб. ($p < 0,05$) відповідно.

Таблиця 5.12 – Показники екскреції каменеутворюючих сполук та інгібіторів кристалізації в сечі у хворих першої, другої та третьої груп

Показ-ник	Норма n=41	Групи хворих	До лікування	Через 14 діб	Через 3-6 місяців
1	2	3	4	5	6
Кальцій іонізований, ммоль/доб.	2,41±0,27	1 n=61	3,30±0,15 ^{*/§} p ₁ <0,05	2,71±0,27 p<0,05 p ₁ >0,05	2,55±0,26 p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	2,64±0,27 [*] p ₁ >0,05	2,60±0,19 p>0,05 p ₁ >0,05	2,43±0,25 p<0,05 p ₁ <0,05
		3 n=59	2,54±0,15	3,02±0,25 [*] p<0,05	3,13±0,20 [*] p<0,05
Фосфор неорганічний ммоль/доб.	30,41±5,13	1 n=61	40,30±2,28 [*] p ₁ <0,05	28,17±1,95 [*] p<0,05 p ₁ <0,05	30,47±2,14 [§] p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	41,20±1,90 [*] p ₁ <0,05	30,07±3,30 p<0,05 p ₁ >0,05	35,82±2,59 p<0,05 p ₁ >0,05
		3 n=59	33,59±4,05	35,48±2,99 p>0,05	41,01±3,89 [*] p<0,05
Натрій, ммоль/доб.	183,09±4,21	1 n=61	261,79±12,01 [*] p ₁ >0,05	219,60±13,56 ^{*/§} p<0,05 p ₁ <0,05	222,62±6,87 ^{*/§} p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	280,50±15,19 [*] p ₁ >0,05	256,25±14,21 [*] p<0,05 p ₁ >0,05	254,16±11,69 [*] p<0,05 p ₁ <0,05
		3 n=59	266,90±16,24 [*]	246,36±17,59 [*] p>0,05	287,95±12,21 [*] p>0,05
Калій, ммоль/доб.	59,69±2,83	1 n=61	82,90±10,09 ^{*/§} p ₁ <0,05	64,14±2,91 p<0,05 p ₁ >0,05	58,90±2,63 p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	64,44±1,72 [*] p ₁ >0,05	60,87±4,37 p<0,05 p ₁ >0,05	57,10±3,77 p<0,05 p ₁ <0,05
		3 n=59	66,83±3,41 [*]	62,09±4,83 p>0,05	64,66±3,97 [*] p>0,05
Магній, ммоль/доб.	4,71±0,36	1 n=61	3,17±0,38 ^{*/§} p ₁ >0,05	4,46±0,62 p<0,05 p ₁ >0,05	5,32±0,39 [*] p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	4,52±0,42 p ₁ >0,05	4,69±0,59 p>0,05 p ₁ >0,05	4,97±0,66 [*] p>0,05 p ₁ >0,05
		3 n=59	3,79±0,35 [*]	3,60±0,39 [*] p>0,05	4,07±0,40 [*] p>0,05

Продовження таблиці 5.12

1	2	3	4	5	6
Добовий діурез, л	1,53±0,04	1 n=61	1,09±0,03* p ₁ >0,05	1,33±0,03* [§] p<0,05 p ₁ <0,05	1,80±0,03* [§] p<0,05 p ₁ <0,05
		2 n=63	1,12±0,03* p ₁ >0,05	1,23±0,03* p>0,05 p ₁ >0,05	1,47±0,03 p<0,05 p ₁ <0,05
		3 n=59	1,16±0,05* p>0,05	1,16±0,04* p>0,05	1,21±0,04* p>0,05

Примітка: * – достовірність відносно норми; p<0,05 – достовірність до лікування; p₁ – достовірність до хворих контрольної групи; [§] – достовірність до хворих групи порівняння. порівняння та основної групи зазначалося достовірне зниження цього показника

Прояви МС спостерігалися на початку лікування у хворих групи порівняння та основної групи відносно норми (1,33±0,66 ммоль/л), що підтверджувалося достовірним підвищенням рівня фосфору неорганічного у сироватці крові до 2,02±0,10 ммоль/л (p<0,05) та до 2,16±0,12 ммоль/л (p<0,05) відповідно.

Ефективність кверцетину підтверджувалася достовірним зниженням вмісту фосфору неорганічного у хворих основної групи на відмінну від хворих групи порівняння (2,03±0,13 ммоль/л) через 14 діб до 1,56±0,17 ммоль/л (p<0,05).

Аналогічно зазначалися зміни до лікування вмісту фосфору неорганічного у сечі у хворих, як групи порівняння, так і основної групи, що показали значне підвищення рівня цього показника електролітного обміну на відмінну від норми (30,41±5,13 ммоль/доб.) до 41,20±1,90 ммоль/доб. (p<0,05) та до 40,30±2,28 ммоль/доб. (p<0,05) відповідно. Відбувалося достовірне зниження рівня цього показника у хворих основної групи на відміну від хворих контрольної групи через 14 діб від 35,48±2,99 ммоль/доб. до 28,17±1,95 ммоль/доб. (p<0,05) та через 3-6 місяців – від 41,01±3,89 ммоль/доб. до 30,47±2,14 ммоль/доб. (p<0,05) відповідно. За такої умови рівень фосфору неорганічного у сечі достовірно знижувався на відміну від хворих групи порівняння від 35,82±2,59 ммоль/доб. до 30,47±2,14 ммоль/доб. (p<0,05).

Визначення вмісту магнію у сироватці крові (табл. 5.11) до лікування показало, що зниження цього показника мінерального обміну зазначалося у хворих групи порівняння, на відміну від норми (0,86±0,02 ммоль/л) до 0,72±0,01 ммоль/л (p<0,05)

та до $0,71 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$) (основна група), що вказувало на метаболічні порушення. За цих обставин у хворих групи порівняння та основної групи на відміну від хворих контрольної групи ($0,65 \pm 0,01$ ммоль/л) спостерігалось істотне підвищення вмісту магнію у сироватці крові через 3-6 місяців до $0,81 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$) та до $1,05 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно. Водночас у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння ($0,81 \pm 0,02$ ммоль/л) зазначалося вірогідне підвищення рівня магнію у сироватці крові через 3-6 місяців до $1,05 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$) відповідно.

У хворих основної групи рівень магнію у сечі (табл. 5.12) відрізнявся від норми ($4,71 \pm 0,36$ ммоль/доб.) найбільш суттєво до $3,17 \pm 0,38$ ммоль/доб. ($p < 0,05$). У процесі лікування у хворих на УН основної групи рівень магнію у сечі, як інгібітора КУ, зростав ($4,46 \pm 0,62$ ммоль/доб) ($p < 0,05$), порівняно з початковими величинами і через 3-6 місяців він достовірно був вищим за норму та початковий рівень цього показника.

У хворих контрольної групи, групи порівняння та основної групи до лікування, на відміну від норми ($1,53 \pm 0,04$ л), зазначалося достовірне зниження рівню добового діуреза до $1,16 \pm 0,05$ л ($p < 0,05$), до $1,12 \pm 0,03$ л ($p < 0,05$) та до $1,09 \pm 0,03$ л ($p < 0,05$) відповідно. За такої умови у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння спостерігалось незначне підвищення рівня добового діурезу через 14 днів лікування від $1,23 \pm 0,03$ л до $1,33 \pm 0,03$ л ($p < 0,05$) та через 3-6 місяців від $1,47 \pm 0,03$ л до $1,80 \pm 0,03$ л ($p < 0,05$) відповідно.

5.5 Оцінка показників якості життя у хворих на уратний нефролітіаз

Оцінка симптоматичного та функціонального впливу СКХ на якість життя хворих проводилася за допомогою універсального опитувальника по анкеті WISQOL, специфічного для СКХ інструменту для оцінки якості життя.

Дослідження показників опитувальника WISQOL виявило неоднозначні за силою та напрямом змін у хворих на УН та УН, коморбідного з МС (табл. 5.13).

Показник СВ по опитувальнику WISQOL у хворих основної групи до лікування знижувався достовірно на відміну від хворих контрольної групи ($48,07 \pm 2,84$ балів) до

39,67±1,87 балів ($p<0,05$), що вказувало на посилення метаболічних порушень. Водночас рівень показника СВ у хворих основної групи збільшувався достовірно на відміну від хворих контрольної групи (48,81±2,82 балів) та хворих групи порівняння (46,13±2,28 балів) до 59,92±1,41 балів ($p<0,05$) відповідно.

Таблиця 5.13 – Показники опитувальника WISQOL у хворих на УН

Група хворих	Соціальний вплив, СВ	Емоціональний вплив, ЕВ	Вплив на здоров'я, ВЗ	Вплив на життя, ВЖ
1 до лікування n=61	39,67±1,87 $p_1<0,05$	30,90±1,79 $p_1>0,05$	38,32±1,75 $p_1<0,05$	34,78±2,01 $p_1 > 0,05$
1 через 3-6 міс. n=61	59,92±1,41 [§] $p<0,05$ $p_1<0,05$	63,04±1,60 [§] $p<0,05$ $p_1<0,05$	60,05±2,29 [§] $p<0,05$ $p_1<0,05$	62,68±2,15 [§] $p<0,05$ $p_1<0,05$
2 до лікування n=63	40,92±2,00 $p_1<0,05$	31,46±2,35 $p_1>0,05$	38,24±1,92 $p_1<0,05$	32,54±2,07 $p_1>0,05$
2 через 3-6 міс. n=63	46,13±2,28 $p<0,05$ $p_1>0,05$	42,52±2,23 $p<0,05$ $p_1>0,05$	47,32±2,37 $p<0,05$ $p_1>0,05$	44,05±2,45 $p<0,05$ $p_1>0,05$
3 до лікування n=59	48,07±2,84	33,67±2,24	45,39±2,72	35,32±2,14
3 через 3-6 міс. n=59	48,81±2,82 $p>0,05$	44,39±3,15 $p<0,05$	51,34±3,09 $p>0,05$	48,41±2,85 $p<0,05$

Примітка: $p<0,05$ – достовірність між групами хворих до лікування та через 3-6 місяців лікування; $p_1<0,05$ – достовірність по відношенню до контрольної групи; § – достовірність по відношенню між групою порівняння та основною групою.

Рівень ЕВ збільшувався суттєво у хворих основної групи у порівнянні з хворими контрольної групи через 3-6 місяців лікування (44,39±3,15 балів) та хворими групи порівняння (42,52±2,23 балів) до 63,04±1,60 балів ($p<0,05$) відповідно. Рівень показника ВЗ збільшувався достовірно через 3-6 місяців лікування у хворих основної групи до 60,05±2,29 балів ($p<0,05$) на відміну від хворих контрольної групи (51,34±3,09 балів) та хворих групи порівняння (47,32±2,37 балів) відповідно. Рівень показника ВЖ збільшувався достовірно у хворих основної групи на відміну від хворих контрольної групи (48,41±2,85 балів) та хворих групи порівняння (44,05±2,45 балів) до 62,68±2,15 балів ($p<0,05$) відповідно.

5.6 Особливості перебігу та метод медикаментозного лікування хворих на уратний нефролітіаз при метаболічному синдромі

При аналізі результатів дослідження хворих на УН та УН, коморбідного з МС, у яких була ниркова колька, виявлено, що з моменту захворювання пацієнти з нападом кольки були госпіталізовані тільки через 3,9 дня. Тільки 36% хворих були госпіталізовані протягом першої доби з моменту захворювання.

Клінічні симптоми у хворих на УН практично не відрізнялися від таких у хворих на УН, коморбідного з МС. Але у багатьох випадках перші симптоми (біль, приймаюча характер ниркової кольки, постбольова тотальна макрогематурія, полакіурія та відходження конкрементів) у пацієнтів на УН, коморбідного з МС виникали пізніше.

Тривалість ниркових кольок у контрольній групі хворих склала у середньому 3,9 дня, а у хворих основної групи та групи порівняння – 3,5 дня. Тільки у 19 % випадків напади болі у хворих на УН повторювалися протягом доби, а у 81 % пацієнтів вони продовжувалися від 2 до 7-8 днів. У хворих першої та другої груп напади болі були у 14% випадків протягом доби та продовжувалися у 70 % хворих від 1 до 4 днів. Водночас кількість нападів у середньому досягала 2,6 раз та 2,0 раза щодобово відповідно у хворих контрольної групи та хворих групи порівняння та основної групи. У хворих контрольної групи у 21% хворих виникав один напад болі протягом доби, у 28% – 2 напади, у 35% – 3 напади та у 20% – 4 та більше нападів. За такої умови у хворих основної групи та групи порівняння один напад протягом доби виникав у 25%, у 26% – 2 напади, у 30% – 3 напади та у 19% – 4 напади та більше.

Таким чином, у хворих на УН клінічна картина ниркових кольок була більш яскрава, ніж у хворих на УН, коморбідного з МС. Вираженість болі при нападах ниркової кольки у хворих на ожиріння була меншою, ніж у хворих на УН. Водночас хворі з ожирінням могли лежати довго нерухомо, що також зменшувало больовий поріг та вказувало на менш виразні клінічні прояви. У цих хворих часто виникало формування коралоподібних каменів, що знижувало прояви симптоматики, клінічна картина була менш яскрава. За такої умови у хворих контрольної групи превалювали

конкременти дрібного та середнього розміру, які спричиняли більш суттєві больові відчуття, коли вони рухалися та видалялися з сечовидільних шляхів.

У клінічній картині УН з моменту надходження у 45,9% випадків зазначалася наявність ознобів та у 47,46 % підвищення температури тіла до 37,2-38°C. У хворих на УН, коморбідного з МС виявлялося 48,9% випадків ознобів та 52,38% випадків підвищення температури до 37,5-38,5°C відповідно. Підвищення температури тіла відмічалось у осіб з тривалістю захворювання більше 4-х діб та частотою кольок до 3-х та більше разів, що свідчило про появу запального процесу у нирках та недостатню ефективність попередньої терапії. Водночас у хворих на УН, коморбідного з МС збільшувалися прояви запального процесу у нирках, враховуючи значні метаболічні порушення, перш за все вуглеводного обміну, що зменшувало тривалість захворювання до 3-х діб та збільшувало частоту ниркових колік до 5-ти та більше разів.

Найбільш характерними були 5 клінічних ознак, якими виявлялася ниркова колька. На першому місці по ступеню сечовипускання і найбільшою ознакою була гостра нападоподібна біль, яка зустрічалася у 100% випадків у групах дослідження. На другому місці був характер іррадіації болю у клубово-пахову ділянку за ходом сечоводів та у статеві органи, який відзначався у 76,27 % хворих контрольної групи та у 85,25% та у 82,54% хворих основної групи та групи порівняння відповідно. На третьому місці по частоті стояла еритроцитурія, яка виявилася у 28,81 % пацієнтів контрольної групи та 44,26% та 42,86% хворих основної групи та групи порівняння. На четвертому та п'ятому місці за частотою були відповідно рухова, неспокійна поведінка хворих – у 100% та дизурічні розлади, що виникали у 50,85% випадків у хворих контрольної групи та у 100% та 59,02% випадків у хворих основної групи та у 100% та у 85,71% хворих групи порівняння. Водночас у хворих на УН, асоційованого з МС зазначалася і безбольова макрогематурія, обумовлена інтерстиціальним нефритом на тлі ГУ та розладів кровообігу у нирках.

За такої умови у клінічній картині ниркової кольки мали місце ознаки, які виникали за рахунок порушень функції інших органів та систем. Найчастіше виникали реакції серцево-судинної системи (підвищення артеріального тиску та

тахікардія) і диспептичні явища з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювота, зниження апетиту), які зустрічалися відповідно у 84,75% та 69,49% випадків у хворих третьої групи, у 98,36% та 90,16% випадків у хворих першої групи, у 98,41% та 74,60% випадків у хворих другої групи.

Клінічні спостереження, результати додаткових досліджень дозволили нам виділити 4 види ниркових кольок в залежності від особливостей клінічного перебігу та наявності ускладнень. Проста ниркова колька – характеризувалася одноразовим больовим нападом, який легко купірувався спазмолітиками та анагетиками. Рецидивуюча ниркова колька – наявність 2-х та більше нападів протягом доби, яка купірувалася анагетиками та спазмолітиками. Ниркова колька, яка не купірувалася – характеризувалася наявністю больових нападів, які важко купірувалися багаторазовим введенням спазмолітиків та анагетиків, після введення яких болі мали інтенсивно ниючий нестерпний характер. Однозначно зазначався субфібрилітет, помірний лейкоцитоз у крові та паличкоядерний зсув. Ускладнена ниркова колька (гострим пієлонефритом або загостренням хронічного пієлонефриту) – характеризувалася появою одно- або багаторазових больових нападів, підвищенням температури тіла до високих цифр з ознобами, наявністю лейкоцитозу та паличкоядерного зрушення у периферичній крові.

У процесі лікування ниркової кольки лікарські засоби та фізіотерапія були неефективні у 31,7% хворих. У зв'язку з цим проводилася катетеризація сечоводу, яка при атаці пієлонефриту була достатньо ефективною тільки у 35% випадків. В інших випадках сечоводові катетрики зміщувалися нижче місця обтурації, забивалися грудками слизу та переставали функціонувати, що вимагало повторних катетеризацій. Однак, незважаючи на активну терапію хворих з нирковою колькою у багатьох хворих виникав пієлонефрит.

Супутні захворювання та патологічні стани МС сприяли погіршенню перебігу УН та підвищували екскрецію каменеутворюючих сполук, які є факторами рецидиву каменів сечових шляхів. За такої умови порушення толерантності до глюкози, гіперглікемія, ЦД 2 типу посилювали розвиток запальних процесів у нирках при УН.

Підвищення АТ при АГ у хворих на УН погіршувало функціональну здатність нирок, запальний процес та прискорювало ризик повторного рецидиву СКХ.

Загальний огляд виявляв конституційні особливості при УН такі як ожиріння та хронічну ниркову недостатність, яка проявлялася одутлістю обличчя, блідою, сухою шкірою з жовтим відтінком, розчісами, екземами, петехіями.

Протягом спостереження у хворих на УН та УН, коморбідного з МС у загальному аналізі крові зазначався помірний лейкоцитоз до $7,71 \pm 0,61$ (норма $6,4 \pm 0,2$; $p < 0,2$), а кількість паличкоядерних нейтрофілів складало $5,18 \pm 0,512$ (норма $3,4 \pm 0,002$; $p < 0,2$). Незначні зміни в крові при надходженні були виявлені тільки у 52% хворих.

При УЗД в момент надходження в клініку у 90,2% пацієнтів виявлялися ознаки порушення пасажу сечі. Найбільш часто (80,3%) відмічалася ектазія чашково-балійного комплексу та сечоводу, збільшення розмірів нирки (12,3%). Камені нирок та сечоводів на УЗД виявлялися у 63% хворих та у 12,9% випадків у паренхімі нирок візуалізувалися різні гіперехогенні включення. За такої умови на оглядовій рентгенограмі камені нирок та сечоводів в момент надходження виявлені тільки у 44,8% хворих, що на 18,2% менше, ніж при УЗД сечовидільної системи.

Купірування ниркової кольки по алгоритму лікування хворих на УН та УН, коморбідного з МС проводили за допомогою ріабалу 30 мг або но-шпи 40 мг по 1 таблетці 3 рази на добу та дексалгіну 50 мг 2 мл внутрішньом'язово (рис. 5.1)

По методу медикаментозного лікування хворим на УН призначали диференційовану уриколітичну терапію при $\text{pH} < 6,0$ – уроліт-У в гранулах по 1 чайній ложці (2,5 г) 2-3 рази на добу в залежності від pH свіжої сечі (6,2-6,8), водний удар. Водночас хворим на УН, коморбідного з МС застосовували по алгоритму лікування крім уриколітичного засобу уроліт-У ще й урикостатичну терапію – алопуринол 100 мг (по схемі). Уроліт-У призначали при рівні СК у сечі $> 4,43$ ммоль/доб. для отримання оптимального рівня pH сечі 6,2-6,8. При цих значеннях pH найбільш суттєво здійснювалася профілактика утворення уратних каменів, а при значенні pH 6,5-7,2 здійснювався літоліз конкрементів. Якщо рівень СК у крові був більше 240 мкмоль/л, то призначали алопуринол, як урикостатичну терапію. При ГУ та

гіперурикурії застосовували одночасно урикозостатичну та уриколітичну терапію (алопуринол та уроліт У). Для покращення літолітичних властивостей призначали хворим на УН, асоційованого з МС магнія оксид 0,5 г по 1 таблетці 2 рази на добу та вітамін В₆ 50 мг по 1 таблетці 2 рази на добу.

Метод медикаментозного лікування УН, коморбідного з МС повинен бути індивідуальним для кожного хворого в залежності від ступеня абдомінального ожиріння, наявності або відсутності АГ, порушень пуринового обміну, ліпідного, вуглеводного та електролітного метаболізму.

Хворим на УН, коморбідного з МС застосовували базисну терапію, яка включала традиційні засоби та загальноприйнятні лікарські препарати, які корегують метаболічні процеси, в залежності від наявності та виразності синдрому, що превалює. Для лікування ожиріння у хворих на УН головне було знизити масу тіла, нормалізувати АТ, нічне дихання – синдром обструктивного апное сна (СОАС), повинні бути метаболічний контроль та профілактика ССУ. При гіперглікемії натщесерце >6,1 ммоль/л призначали бігуаніди – метформін 1000 мг по 1 таблетці 2 рази на добу вранці та ввечері.

При АТ > 140/90 мм рт. ст. (при ЦД 2-го типу >130/80 мм рт. ст.) призначали інгібітори АПФ (ІАПФ) – ліпразид 20 мг по ½-1 таблетці вранці. При дисліпопротеїдемії (ДЛП) ІІБ та ІV типу призначали аторвастатин 20 мг по 1 таблетці на ніч при рівні ТГ>1,7 ммоль/л та рівні ХС ЛПВЩ <1,0 ммоль/л у чоловіків та <1,2 ммоль/л у жінок, підвищеному рівні ХС ЛПНЩ>3,0 ммоль/л, рівні ЗХС>5,0 ммоль/л.

Для встановлення методу медикаментозного лікування хворих на УН, коморбідного з МС важливим питанням було визначення раціональної комбінованої терапії. Всі лікарські засоби, які застосовувалися при методі медикаментозного лікування, були сумісними.

Хворим на УН, коморбідного з МС основної групи крім базисної терапії призначали кверцетин 40 мг по 1 таблетці 3 рази на добу за 30 хвилин до їжі протягом 3-6 місяців.

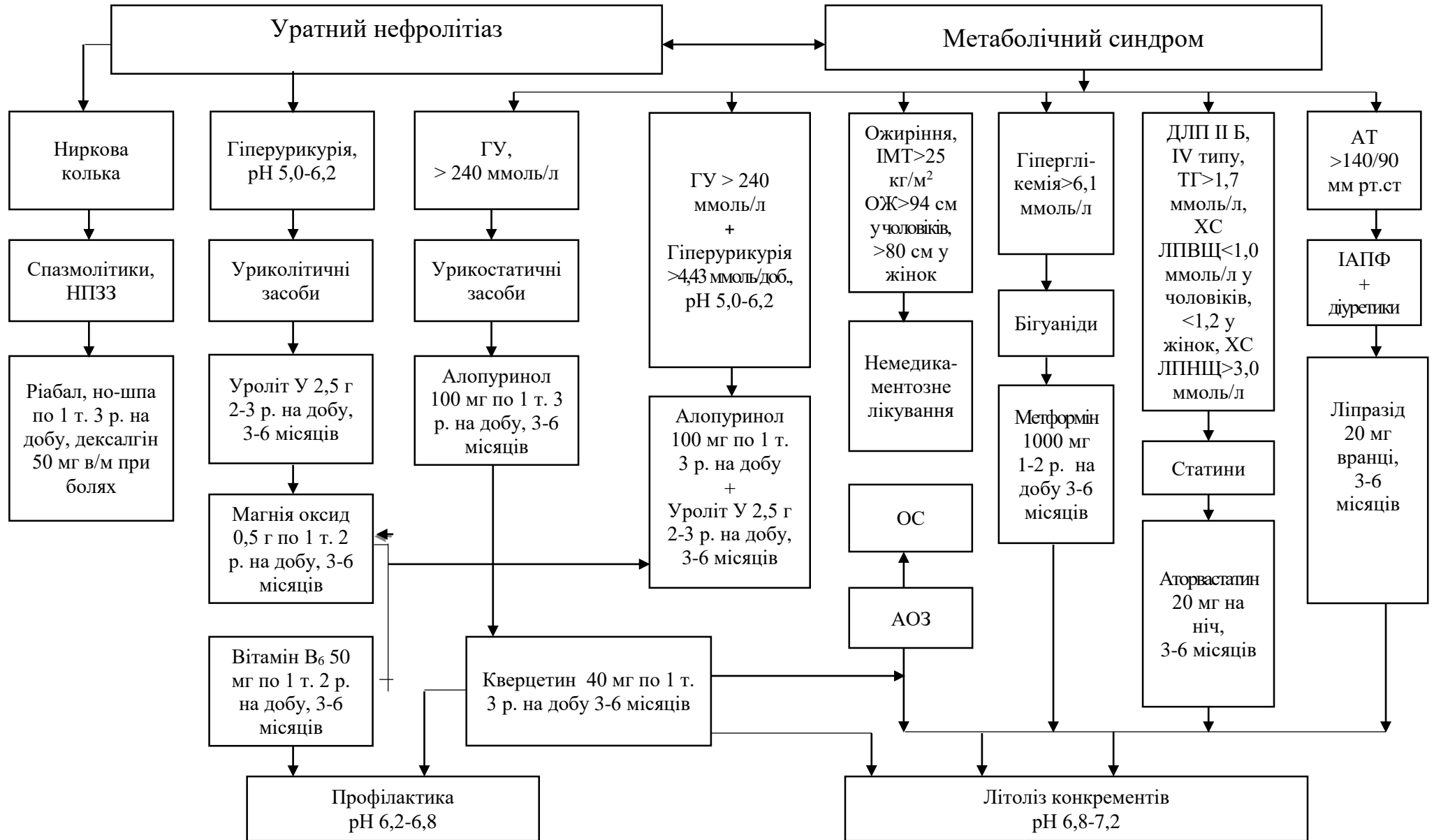


Рис. 5.1 – Метод медикаментозного лікування хворих на УН, коморбідний з МС

Протягом курсу лікування частота рецидивів КУ виникла в контрольній групі у 14 хворих з 59 (23,73%), у групі порівняння у 9 хворих з 63 (14,29%) та в основній групі – у 4 хворих з 61 (6,56%) відповідно, що у 3,50 рази та 2,25 рази менше, ніж у контрольній групі та у групі порівняння. За цих обставин зменшилася кількість атак пієлонефриту та частота ниркових кольок (рис. 5.2). У хворих, які приймали кверцетин на тлі базисної терапії, через 3-6 місяців спостереження відзначалося зменшення інтенсивності больових нападів у поперековій області, дізуричних проявів, головної болі, запаморочення, болі у серці, нормалізувалися АТ та загальне самопочуття, з'явилася впевненість у кінцевому результаті лікування.

Покращення стану хворих підтверджувалося показниками якості життя по опитувальнику WISQOL.

Більшість хворих добре перенесли призначення урикозостатичної та уриколітичної терапії, загальноприйнятих лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення. Водночас у 3 хворих (4,76%) зазначалася нудота, у 2 хворих (3,17%) болі у животі. У деяких хворих у перші дні відмічалася діарея, яка проходила самостійно. У 2 хворих (3,17%) була відзначена алергічна реакція (шкіряне свербіння, шкірний висип у вигляді кропив'янки).

Необхідно також відмітити добру переносимість кверцетину на тлі базисної терапії, який нівелював побічні реакції інших лікарських засобів алопуринолу, метформіну, аторвастатину, ліпразиду. У 1 хворого (1,59%) була зазначена алергічна реакція у вигляді кропив'янки, яка минула після відміни лікарських засобів. У 1 хворого пересихало у роті під час прийому кверцетину, що не було пов'язано з цим.

Таким чином, розроблений метод медикаментозного лікування хворих кверцетином на тлі базисної терапії сприяв зниженню частоти рецидивів КУ, підвищенню тривалості ремісії до 6 місяців, нормалізації показників функціонального стану нирок, стабілізації показників пуринового, ліпідного, вуглеводного та електролітного метаболізму, зменшував екскрецію каменеутворюючих сполук, підвищував рівень інгібіторів кристалізації та літолізу уратних каменів із СК.



Рис. 5.2 – Дослідження ефективності кверцетину у хворих на УН, коморбідний з МС

Резюме

Лікування хворих на УН, коморбідного з МС кверцетином на тлі традиційної терапії та лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення, протягом 6 місяців наводило зниження рівня ваги, ІМТ та ОЖ. У хворих на УН, коморбідного з МС азотовидільна функція нирок на початку лікування була достовірно гірша, ніж у здорових осіб та хворих контрольної групи. Застосування традиційної терапії та лікарських засобів, які корегують метаболічні процеси, протягом 3-6 місяців, наводило покращення динаміки змін показників функціонального стану нирок у хворих групи порівняння. Додавання до базисної терапії кверцетину сприяло поступовому, більш значному зниженню рівня креатиніну та сечовини у сироватці крові, а також суттєвому збільшенню рівня ШКФ через 60 діб та через 3-6 місяців лікування, що вказувало на істотніше покращення функціонального стану нирок, ніж у хворих групи порівняння. На початку лікування всі показники доплерографії у хворих на УН, коморбідного з МС були достовірно вищими, ніж в контрольній групі та нормі, що свідчило про погіршення кровотоку нирок. Лікування хворих основної групи кверцетином на тлі базисної терапії сприяло найбільш істотному зниженню показників PI та S/D через 3-6 місяців лікування, що засвідчувало покращення гемодинаміки.

Рівень ГУ та гіперурикурії суттєво знижувався у хворих на УН, асоційованого з МС на тлі кверцетину. Комплексне лікування кверцетином та традиційною терапією, лікарськими засобами, які корегують метаболічні процеси, сприяло зниженню рівня глютаміну, лимонної кислоти та активності ксантинооксидази у сироватці крові до норми через 3-6 місяців. Для повної діагностики хворих на УН, коморбідного з МС важливо визначати не тільки показники СК у сироватці крові та сечі, активність ксантинооксидази, а також рівень лимонної кислоти та глютаміну у сироватці крові та рівень рН сечі. У процесі лікування через 3-6 місяців спостерігалася більш значна гіполіпідемічна дія кверцетину на тлі базисної терапії та більш суттєве зниження рівня глюкози та HbA1c у сироватці крові у хворих основної групи на відміну від групи порівняння. У хворих основної групи в процесі лікування спостерігалася найбільш суттєво зниження рівня ТБК-АП, ДК, ТК та відновлення

пулу ендогенного α -ТФ та активності антиперекисного ферменту ГР у сироватці крові, що вказувало на значну антиоксидантну дію кверцетину. У хворих основної групи протягом лікування кверцетином зазначалося інгібування процесів ОМБ – рівень ОМБ-356, ОМБ-370 та ОМБ-430 у сироватці крові знижувався достовірно, сягаючи рівня норми. Застосування кверцетину на тлі базисної терапії сприяло нормалізації вмісту іонів калію, натрію, фосфору неорганічного, кальцію іонізованого у сироватці крові та сечі, добового діурезу та рН сечі до рівня здорових осіб, що вказувало на зменшення екскреції каменеутворюючих сполук. Важливим фактором є підвищення рівня інгібіторів кристалізації магнію у крові та сечі, що покращувало ефективність лікування та зменшувало частоту рецидивів КУ.

У хворих основної групи зазначалося найбільш значне поліпшення показників анкети WISQOL (СВ, ЕВ, ВЗ, ВЖ) протягом лікування кверцетином на відміну від хворих контрольної групи та групи порівняння.

Розроблений метод медикаментозного лікування хворих на УН, коморбідного з МС підвищував ефективність диференційованого застосування традиційної, уриколітичної та урикостатичної терапії, лікарських засобів, які корегують метаболічні процеси.

Основні положення розділу 5 опубліковані в 4-х статтях [159-162], 7-и тезах [163-169].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Враховуючи на суттєве поширення на сучасному етапі розвитку СКХ [170, 12] та МС [171, 172, 173], було проведено дослідження стану нирок і показників метаболічних порушень у хворих на УН. Виявлено, що на початку лікування спостерігалось суттєве погіршення функціонального стану нирок, яке зберігалось протягом всього терміну дослідження.

У хворих на УН з ураженням лівої нирки спостерігалось погіршення ниркового кровотоку, напруженоеластичних властивостей судин та стану серцево-судинної функції, порівняно з нормою та правою ниркою – підвищувався рівень індексів IR, PI та S/D.

Оцінюючи результати дослідження показників пуринового обміну на початку лікування видно, що у хворих на УН достовірно підвищувався рівень СК, як у сироватці крові ($368,04 \pm 15,62$ мкмоль/л), так і в сечі ($6,52 \pm 0,22$ ммоль/л/доб.), порівняно з нормою. Водночас вивчені особливості порушення пуринового обміну у хворих на УН на основі визначення змін активності ксантинооксидази, порушень ЦТК (лимонна кислота у крові) та амінокислотного обміну (глутамін крові) як прекурсорів утворення СК і визначено їх взаємозв'язок з рівнем кислотності у сечі.

Наші дослідження показують значне збільшення рівня лимонної кислоти ($300,50 \pm 20,28$ мл/л) в ЦТК, а також глутаміну ($223,71 \pm 9,24$ мкмоль/л), які є проміжними сполуками для утворення амінокислот аденіна та гуаніна. З них формується ксантин і під впливом активності ксантинооксидази ($5,50 \pm 0,45$ нмоль/мл.хв) з останнього синтезується СК, що додатково погіршує стан пуринового обміну та приводить до збільшення рівня СК. У процесі спостереження протягом 3-6 місяців рівень активності ксантинооксидази та лимонної кислоти збільшувався достовірно ($6,81 \pm 1,01$ нмоль/мл.хв та $349,50$

$\pm 30,72$ мг/л відповідно). За такої умови наявність уратних каменів засвідчує зміни рН у хворих контрольної групи до кислого рівня ($5,50 \pm 0,11$).

Отримані результати досліджень узгоджуються з даними інших дослідників про те, що ГУ може бути предиктором несприятливих результатів, якщо вона є маркером ОС під впливом ксантиноксидази [40]. Передбачається, що СК є маркером ОС під впливом ксантиноксидази, а не медіатором захворювання [174]. По мірі зниження ниркової функції відбувалося підвищення активності ксантиноксидази в сторону оксидазного шляху утворення СК [12]. Метаболіти лимонної кислоти в циклі Кребса посилювали утворення α - кетоглутарату та СК в крові. Лимонна кислота безпосередньо пов'язана через свої метаболіти з синтезом глутаміну та пуринових основ [40].

У хворих на УН контрольної групи спостерігалось погіршення стану ліпідного обміну, прогресування процесів ПОЛ та пригнічення АОС.

Наші дані узгоджуються з дослідями, у яких показано, що в умовах експериментального оксалатного нефролітіазу у щурів відбувалася активація ПОЛ у нирках та крові, зниження активності глутатіонпероксидази [175]. Значна активація рівня ОМБ-356, ОМБ-370 та ОМБ-430 виявлялася через 3-6 місяців спостереження.

При дослідженні стану показників екскреції каменеутворюючих сполук виявлено, що у хворих на УН до лікування спостерігалось підвищення рівня натрію та фосфору неорганічного у сироватці крові на тлі зниження рівня кальцію іонізованого. Водночас в процесі спостереження рівень калію достовірно знижувався через 60 діб та 3-6 місяців, рівень натрію достовірно знижувався, починаючи з 7 доби лікування і практично не змінювався через 3-6 місяців. Рівень кальцію іонізованого навпаки підвищувався через 7 діб лікування, практично не змінюючись через 60 діб. Зниження рівня рН сечі відбувалося у хворих контрольної групи до лікування. У процесі лікування традиційними засобами відбувалося вірогідне підвищення рівня рН сечі через 3-6 місяців спостереження.

У хворих контрольної групи також спостерігалось підвищення рівня електролітів у сечі до лікування калію та натрію. Помірне збільшення рівня фосфору неорганічного та кальцію іонізованого у процесі спостереження відбувалося через 3-6 місяців лікування.

У результаті дослідження інгібіторів кристалізації виявлено вірогідне зменшення рівня магнію у сечі у хворих на УН на початку лікування у порівнянні з нормою. Водночас у процесі лікування відмічалось достовірне зниження цього показника у сироватці крові.

Вивчення метаболізму речовин – магнію та фосфору, які приймають участь у процесах літогенезу та впливають на КУ, мають першочергове значення для призначення оптимальної метафілактики СКХ. Магній – один з небагатьох елементів, які інгібують процеси КУ в сечових шляхах [29].

На відміну від магнію фосфор відноситься до елементів промоутерів літогенезу [176]. Частота зустрічальності сечокислих конкрементів напряму залежить від ступеня виразності фосфатурії. При збільшенні рівня фосфатурії відмічався стабільний ріст частоти виявлення сечокислих каменів [176]. Так, при ступені фосфатурії рівній 1,15-13,2 ммоль/доб. сечокисли конкременти виявлялися у 7,5% випадків. При ступені фосфатурії 40,4-65,4 ммоль/доб. сечокисли камені були виявлені у 34,3% [176].

Було показано, що гіперкальціурія вище 6,6 ммоль/доб. супроводжувалася зниженням ризику утворення уратних каменів у 2,2 рази, незважаючи на супутню гіперурикурію та більш кислу реакцію сечі [177].

Оцінюючи результати дослідження в цілому, можна констатувати, що у хворих на УН, коморбідного з МС до лікування спостерігалось у порівнянні з нормою підвищення рівня креатиніну і сечовини, а також зниження рівня ШКФ, що вказувало на погіршення функціонального стану нирок у зв'язку з метаболічними порушеннями. У процесі лікування у хворих групи порівняння спостерігалася неоднозначна зміна показників функціонального стану нирок та показників доплерографії. Аналізуючи зміни досліджуваних показників у хворих другої групи слід зазначити поліпшення в кінці лікування функціонального стану нирок, зниження рівня креатиніну ($118,93 \pm 2,60$ мкмоль/л), сечовини ($7,37 \pm 0,23$ ммоль/л) та збільшення ШКФ ($87,62 \pm 1,78$ мл/хв/1,73м²) та ниркового кровотоку (зниження індексів IR, RI та S/D в правій нирці та індексів RI та S/D в лівій нирці).

Слід зазначити взаємозв'язок функціонального стану нирок і МС. Наші дані узгоджувалися з результатами інших досліджень, які дозволяли розглядати ожиріння як фактор ризику формування нефропатії. Було відзначено, що зі збільшенням ІМТ наростає альбумінурія, знижуються показники ШКФ [178].

Оцінюючи результати дослідження показників пуринового обміну на початку лікування видно, що у всіх хворих на УН, коморбідного з МС рівень СК у сироватці крові та сечі був набагато більший, ніж у здорових осіб. Це можливо пояснити патогенетичним зв'язком негативного впливу метаболічних порушень (вуглеводного, ліпідного та ін.) на стан пуринового обміну у пацієнтів на УН, коморбідного з МС, про що свідчили результати дослідів, які були проведені раніше іншими авторами [48]. З іншого боку, у процесі лікування спостерігалось помірне зниження рівня СК у сироватці крові і сечі хворих групи порівняння.

У наших дослідках було показано, що активність ксантинооксидази на початку лікування підвищувалася у хворих на УН, коморбідного з МС, що вказувало на метаболічні порушення та взаємозв'язок цього важливого біомаркера пуринового обміну з рівнем СК як у крові, так і у сечі. Ксантинооксидаза є підтверженою мішенню при лікуванні порушень пуринового обміну, пов'язаних з ГУ. Підвищена активність ксантинооксидази у плазмі грала роль у патогенезі і інших патологічних станів та їх ускладнень, при яких, як передбачалося, інгібітори ксантинооксидази також могли надавати терапевтичну дію [41]. У наших дослідках у хворих на УН, коморбідного з МС під впливом традиційної терапії та лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення, серед яких і алопуринол, спостерігалось зниження активності ксантинооксидази протягом 3-6 місяців лікування.

У результаті проведеного дослідження було виявлено, що у хворих на УН, коморбідного з МС рівень лимонної кислоти та глютаміну у сироватці крові до лікування підвищувався у порівнянні з групою здорових осіб. Також було відмічено зниження вмісту цих метаболітів відповідно циклу Кребса та амінокислотного обміну у хворих протягом лікування. Водночас рН сечі у хворих групи порівняння знижувався до кислого рівня у порівнянні з групою здорових осіб. За такої умови застосування традиційної терапії та лікарських засобів, які впливають на метаболічні

процеси, приводило до збільшення рівня рН сечі протягом лікування до лужного стану.

Як відомо, Т. Малер та Ю. Кордес встановили, що лимонна кислота здійснювала значну дію на ЦТК, підсилюючи утворення: α -кетоглутарової, фумарової, щавелевооцтової кислот і т.і. За допомогою окремих ензимних груп метаболіти лимонної кислоти беруть участь у синтезі пуринів та СК [47].

При активації ЦТК спостерігалось зниження концентрації оксипуринів з відповідним зменшенням кількості аміаку, який виділявся, та деяким збільшенням вмісту глутаміну у сироватці крові. Спостереження за повільним розчиненням уратів показали, що цей процес характеризувався високим вмістом пуринів та низьким рівнем глутаміну у сироватці крові при одночасному високому виділенні аміаку, що засвідчувало про інтенсивне включення аміаку у синтез пуринових основ. Частина глутаміну дезамінувалася у нирках під впливом фосфатзалежної глутамінази (ФЗГ) нирки [40]. Ще D. Slyke та спів. встановили, що у нирках глутамін сироватки крові під дією глутамінази розщеплювався на аміак та глутамінову кислоту, яка потім реабсорбувалася у ниркових каналцях, а звільнений аміак виділявся з сечею. Таким чином, підвищення рН сечі залежало від синтезу аміаку, в якому брав участь глутамін та одна з глутаміназ, тобто ФЗГ, яку розглядали як аміакоутворюючий фермент, який каталізував процес дезамінування глутаміну [40].

Згідно даним багатьох авторів [102], що підтверджувалося і нашими результатами, ГУ часто асоціювалася з дисліпідемією, АГ, абдомінальним ожирінням і в останні роки розглядалася у якості складової синдрому інсулінорезистентності, що обумовлено здатністю інсуліну сповільнювати кліренс СК у проксимальних каналцях нирок.

Наші спостереження показали, що призначення лікувальних засобів, які корегують метаболічні порушення при УН в залежності від їх наявності та ступеня виразності, дають змогу достовірно покращити як показники пуринового обміну, так і функціональний стан нирок [179]. Водночас цитратні суміші слід призначати тільки після вивчення метаболічних процесів у крові і сечі хворого СКХ, літолітична терапія також повинна проводитися і коригуватися з урахуванням цих даних.

Оцінюючи результати дослідження показників ліпідного і вуглеводного обміну, на початку лікування зазначалося, що у хворих групи порівняння суттєво підвищувався рівень ЗХС, ТГ, β -ЛП, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ і знижувався вміст ХС ЛПВЩ на відміну від норми. Водночас у процесі лікування відмічено достовірне зниження рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ і глюкози. Спостерігалось також істотне зниження рівня ЗХС, β -ЛП, ХС ЛПНЩ.

Існує зв'язок між дисліпідемією і сечокам'яним ризиком, який не залежить від інших компонентів МС, таких як діабет і ожиріння [104, 180]. Високі рівні ЗХС і ТГ значно пов'язані з більш високим рівнем СК. Значне сполучення ЛПНЩ з натрієм і СК, а також ТГ і СК, супроводжувалося зниженням рН сечі [110]. Специфічні зміни ліпідного профілю в організмі хворого можуть передувати унікальні фізико-хімічні аберації в сечі і розвиток уролітіазу [181]. Наші дослідження показали, що зміна показників функціонального стану нирок і ліпідного обміну пов'язана, перш за все, з порушеннями пуринового обміну, що супроводжувалося ГУ і гіперурикурією.

Протягом курсу лікування інтенсивність процесів ПОЛ пригнічувалася, що виявлялося у достовірному зниженні пула кінцевого продукту ТБК-АП через 3-6 місяців, проміжних продуктів ДК та ТК – через 7 діб, 14 діб, 60 діб, 3-6 місяців спостереження.

Зміни ферментативної частини АОС активності антиоксидантного ферменту ГР та неферментативної її частини вмісту α -ТФ були «дзеркально» протилежні. У групі хворих на УН, коморбідного з МС спостерігалось відновлення запасів α -ТФ–ендогенного антиоксиданту, що витрачався на інгібування вільних радикалів та на стабілізацію фосфоліпідного шару біомембран через 14 діб, 60 діб та 3-6 місяців лікування. Також помірно спостерігалось прогресивне відновлення активності антиперекисного ферменту ГР у ті ж терміни спостереження.

Зміна показників процесів ПОЛ та АОС тісно пов'язана з показниками ПОБ у хворих групи порівняння. Так, рівень альдегідних та кетонних похідних нейтрального характеру ОМБ-356 та ОМБ-370 істотно підвищувався до лікування. Рівень альдегідопохідних лужного характеру ОМБ-430 також підвищувався достовірно у хворих групи порівняння, що вказувало на активацію ПОБ у хворих з

коморбідністю до МС. Метаболічні порушення у хворих на УН, коморбідного з МС посилювало процеси ПОБ. У процесі лікування традиційними та загальноприйнятими засобами, які впливають на метаболічні порушення, у хворих відмічено помірне зниження протягом 3-6 місяців рівня метаболітів ПОБ–ОМБ-356, ОМБ-370 та ОМБ-430, пов'язаного з позитивними змінами структурної організації білків, що супроводжувалося фрагментацією з утворенням низькомолекулярних компонентів або агрегацією білкових молекул.

Отже, проведені дослідження показали, що зміни показників функціонального стану нирок були пов'язані з процесами ПОЛ та АОС у хворих на УН, коморбідного з МС. Водночас метаболічні порушення у вигляді змін вуглеводного, ліпідного і, перш за все, пуринового обміну сприяли прогресуванню вільнорадикального окиснення ліпідів та білків та порушень функціонального стану нирок. Наші дані узгоджувалися з результатами дослідів [182], які показали, що одним з серйозних та частих ускладнень ЦД є діабетична нефропатія. Розвиток мікроальбумінурії у хворих на ЦД тісно пов'язаний з відхиленням у системі гемостазу, коагуляції, станом глюкози та ліпідів [183]. При цьому активність ПОЛ та АОЗ тісно пов'язана зі станом серцево-судинної системи, нирок та розвитком діабетичної нефропатії у хворих ЦД 2-го типу, що вказувало на роль ОС у патогенезі ЦД [184].

У хворих на ХХН часто зустрічалася ГУ, яка була пов'язана з ОС. ОС впливав на метаболізм пуринів при ХХН. У перспективному дослідженні В.Gondouin та співавт. [185] проаналізовано зв'язок між наявністю сполук, які беруть участь у окисно-відновному балансі, обміні пуринів та серцево-судинних подіях у пацієнтів з ХХН. Активність ксантинооксидази негативно корелювала з рівнем супероксиддисмутазою (антиоксидантний фермент) і позитивно – з концентрацією малонового діальдегіду (маркер ОС). Це вказувало на роль ксантинооксидази у розвитку ССЗ у пацієнтів з ХХН та дозволяло припустити, що позитивний вплив інгібіторів ксантинооксидази на ХХН міг бути пов'язаний зі зниженням ОС [185].

У наших дослідженнях доведено, що рівень показників ПОБ пов'язаний з рівнем ПОЛ. Продукти ПОБ приводили до окисного ураження ДНК, що було важливим механізмом у патогенезі УН під час стресу та найбільш раннім маркером

ОС, відображенням ступеня окиснення уражених клітин та резервно-адаптаційних можливостей організму [118]. Наші дослідження підтверджували те, що важлива роль у патогенезі УН належить ОС, основною причиною якого є дисбаланс у системі оксиданти-антиоксиданти, що виражалося надмірним утворенням АФК та ослабленням ефективності АОЗ [186].

Оцінюючи результати дослідження показників екскреції каменеутворюючих сполук показало, що збільшення рівня натрію і фосфору неорганічного та зниження рівня кальцію іонізованого у сироватці крові спостерігалось на відміну від норми у хворих на УН, коморбідного з МС до лікування, зважаючи саме на метаболічні порушення.

Зміни вмісту кальцію іонізованого, фосфору неорганічного, натрію та калію спостерігалися у сечі хворих до лікування – підвищення рівня метаболітів мінерального обміну. Лікування хворих групи порівняння сприяло зменшенню та нормалізації вмісту натрію та фосфору неорганічного у сироватці крові та сечі та рівня калію у сечі, а також збільшенню рівня кальцію іонізованого у сироватці крові та зниженню його у сечі. Рівень магнію на початку лікування знижувався у сироватці крові у порівнянні з групою здорових осіб. Водночас рівень добового діурезу знижувався до лікування у хворих групи порівняння, а у процесі застосування лікарських засобів, які поліпшують метаболічні порушення, спостерігалось помірне збільшення цього показника.

Виявлено, що причиною низького рівня рН сечі є зв'язок ожиріння, діабету і МС [186]. Низький рН сечі, в свою чергу, є основним фактором ризику розвитку сечокислих каменів. Сечокисли камені можуть бути розчинені і їх легко запобігти за допомогою адекватного сечового підлучення. Наріжним каменем терапії є підвищення рН сечі [187].

Дослідження Furnhashi M. (2015) показали, що низький рН сечі є основним фактором ризику сечокиислового нефролітіазу. Низька кислотність сечі і гіперурикозурия були знайдені у двох третин хворих нефролітіазом. Надмірна вага, АГ і ЦД в якості параметрів МС є частими у багатьох пацієнтів з уролітіазом. Саме ці параметри пояснювали патогенез СКХ у двох третин пацієнтів [188].

Черненко В.В. та ін. показали, що основним фактором розвитку ідіопатичної СКХ є аномально низький рН сечі. Надмірно низька кислотність сечі (через підвищення рівня СК), викликала розвиток СКХ і все частіше визнавалася однією з особливостей, яка спостерігалася при МС [5, 189].

Аналізуючи зміни досліджуваних показників у хворих основної групи, слід відзначити достовірне зниження рівня креатиніну та сечовини через 14 діб, через 60 діб та через 3-6 місяців.

Водночас рівень ШКФ збільшувався значно у ці ж терміни спостереження, що вказувало на нефропротекторний ефект кверцетину та покращення функціонального стану нирок. За такої умови протягом застосування кверцетину спостерігалася суттєве зниження рівня ІР, ІІ та С/Д в обох нирках, що вказувало на поліпшення ниркового кровотоку, напруженоеластичних властивостей судин та стану серцево-судинної діяльності. Флавоноїди здійснювали вазодилатуючу дію на судини нирок, підвищуючи рівень цАМФ у ендотеліальних клітинах, а також інгібували агрегацію тромбоцитів [190]. Спазмолітична дія кверцетину проявлялася по відношенню до гладких м'язів судин нирок [191].

Результати наших досліджень узгоджувалися з експериментальними даними, які показали, що кверцетин викликав нефропротекторну дію, нормалізуючи фільтраційно-реабсорбційну та азотовидільну функцію, утримуючи концентрацію електролітів (натрію, калію, хлориду, фосфору, кальцію) у крові тварин та регулював їх екскрецію з сечею [191]. Кверцетин зменшував протеїнурію, виразність гіперглікемії, проявляв гіпоазотемічну та діуретичну дію [192]. Відомо, що антиоксиданти рослинного походження здатні попереджувати деструкцію панкреатичних β -клітин в умовах метаболічного процесу та гальмувати або попереджувати маніфестацію ЦД [193].

Нефропротекторна дія кверцетину підтверджена в експериментальних дослідженнях за умов розвитку уражень нирок різної етіології, де він проявляв позитивний вплив на показники структурно-функціонального стану нирок, сприяв нормалізації видільної функції нирок та азотистого обміну й зумовлював антиоксидантну дію [194].

Таким чином, отримані дані по відношенню позитивного впливу корвітину (кверцетину) на функцію нирок при патології є експериментальним обґрунтуванням доцільності застосування препарату у клінічній практиці.

У групі хворих на УН, коморбідного з МС, які приймали кверцетин до лікування, спостерігалось значне збільшення рівня СК як у сироватці крові, так і у сечі. Про це свідчить істотне підвищення активності ксантиоксидази, яка приймала участь у синтезі СК. За цих обставин також виразно підвищувалася концентрація прекурсорів утворення СК – лимонної кислоти та глютаміну. Істотний синтез СК приводив до надмірної кислотності сечі.

Як відомо, основним метаболічним компонентом, що відповідав за асоціацію найбільш поширеної СКХ з МС, була надмірна кислотність сечі, що призводило до випадання важкорозчинних кристалів СК в сечі і подальшому розвитку каменів. Надмірно кисла сеча спостерігалася при поєднанні надмірного вживання тваринних білків і була дефектом в нирковому амоніагенезі і/або амоніаекскреції, що призводило до порушення буферизації і підвищеної екскреції з кислої сечі [103].

Характеризуючи стан пуринового обміну під впливом кверцетину виявлено, що рівень СК у сироватці крові знижувався протягом всього періоду застосування, починаючи з 7 доби. Водночас рівень СК у сечі знижувався через 14 діб, через 60 діб, через 3-6 місяців спостереження. Про ефективність кверцетину свідчило також значне зниження активності ксантиоксидази та прекурсорів утворення СК – лимонної кислоти та глютаміну через 3-6 місяців прийому лікарського засобу.

Вельми чутливою до дії кверцетину є ксантиоксидаза – фермент, який каталізував в організмі реакцію окиснення ксантину до СК та одночасно приймав участь у процесах утворення супероксиду. Кверцетин у цьому випадку інгібував ензим-інгібіторний комплекс, який відповідав за протікання цих окисних процесів у клітині [195]. Механізм дії кверцетину з очевидністю проявлявся у відносинах до такого патологічного механізму, як вільнорадикальне окиснення, причому як відносно продукції АФК (гальмування ксантиоксидази, NADH; скевенжер ефекта у відношенні супероксидного аніон-радикалу, пероксинітриту), так і інгібуванні ліпідпероксидази з дуже високою інтенсивністю [195].

Оцінюючи результати досліджень показників метаболічних процесів, у хворих основної групи зазначалося, що на початку лікування була значна гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія та гіпер- β -ліпопротеїдемія. Кверцетин протягом тривалого лікування у хворих на УН, коморбідного з МС викликав суттєву гіпохолестеринемічну, гіпотригліцеридемічну та гіпо- β -ліпопротеїдемічну дію. Водночас кверцетин знижував достовірно рівень ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, а також підвищував рівень ХС ЛПВЩ.

Проведені дослідження вказували на тісний взаємозв'язок ліпідного та вуглеводного обміну. Показники вуглеводного обміну свідчили про те, що рівень глюкози до лікування виразно підвищувався у хворих основної групи, а у процесі лікування кверцетином зменшувався протягом всього періоду спостереження. Водночас важливо відмітити також зниження рівня глікозованого гемоглобіну.

Отримані дані наших досліджень узгоджувалися з іншими дослідженнями, які достовірно показували, що МС асоціювався з істотним підвищенням ризику розвитку конкrementів СК, особливо при порушенні глікемії натщесерце та гіпертригліцеридемії [195, 93]. Підвищення концентрації СК у крові може бути пов'язане з порушенням жирового обміну [93].

Кверцетин запобігав пероксидному окисненню ЛПНЩ, блокуючи їх атерогенну дію [195]. Patel R.V. et. al. зазначив, що гіполіпідемічні властивості кверцетину обумовлені активацією ферментів антиоксидантного захисту та послабленням процесів ліпопероксидації [196]. У результаті це здійснювалося шляхом усунення ретракції ендотелію та потовщення інтими, що призводило до розширення внутрішньоендотеліального простору [195]. Встановлено, що антиатеросклеротична дія кверцетину безпосередньо була пов'язана зі зниженням інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, що в підсумку призводило до зменшення цитотоксичності ЛПНЩ [197]. У свою чергу, цим зумовлювалося протікання процесів гіперліпідемії та атеросклерозу. Так, Juzwiak S. et. al. в експерименті показали, що при високохолестериновій дієті кверцетин проявляв значущу гіполіпідемічну та антиатерогену дію [197].

Горбенко Н.І. та ін. встановили суттєве гальмування інсулінорезистентності та інтолерантності до вуглеводів, зниження маси вісцерального жиру та гіпертригліцеридемії, зниження основних факторів проявів ОС – підвищення вмісту відновленого глутатіону та активності супероксиддисмутази у печінці, зниження рівня С-реактивного білку у сироватці крові, суттєве зниження вираженості оксидативного та нітрозивного стресу у серці [195, 131, 124].

Порушення процесів ОС у хворих основної групи до лікування сприяли прогресуванню ПОЛ та пригніченню АОС. Позитивних результатів лікування було досягнуто завдяки комплексному лікуванню на тлі кверцетину. Це підтверджувалося інгібуванням інтенсивності процесів ПОЛ, відновленням запасів ендogenous α-ТФ та активності ГР.

Рівень фенілгідразонів, які відносяться до альдегідних та кетонівих похідних нейтрального характеру – ОМБ-356 та ОМБ-370 та альдегідопохідних лужного характеру ОМБ-430 також підвищувався суттєво на початку лікування у хворих основної групи, що вказувало на активацію ПОБ. Водночас у процесі спостереження за групою хворих на УН, коморбідного з МС, які отримували кверцетин крім основної терапії, відмічалось суттєве зниження рівня ОМБ-356, ОМБ-370, ОМБ-430, що наближалось до показників здорових осіб.

Литвинець Є.А. та ін., які показали, що важливу роль у патогенезі переважної більшості захворювань сечовидільної системи, у тому числі і СКХ відігравав ОС, основною причиною якого був дисбаланс у системі оксиданти-антиоксиданти, що виражався надмірним утворенням АФК і ослабленням ефективності АОЗ [93, 118].

Зупанець І.А. та ін. стверджують, що кверцетин є скавенджером вільних радикалів та може активувати ферменти АОЗ організмів [122]. Володіючи значною антиоксидантною дією, основою на нейтралізації вільних радикалів, зменшенні ТБК-АП та збільшення рівня відновленого глутатіону [22], кверцетин приводив до стабілізації клітинних мембран, викликав суттєву стимулюючу дію на ферментну систему АОЗ хворих [196]. Pietta P.G. також підтверджував, що кверцетин здатний виконати функції скевенджера супероксидного радикалу, синглетного кисню та

одночасно брати участь у процесах інгібування утворення ліпідних гідропероксидних радикалів [198].

У хворих основної групи до лікування спостерігалось підвищення показників електролітного балансу натрію та фосфору неорганічного у сироватці крові та сечі та кальцію іонізованого у сечі, а також зниження рівня кальцію іонізованого у сироватці крові. Водночас у процесі лікування відмічалось вірогідне зменшення рівня фосфору неорганічного, натрію та збільшення вмісту кальцію іонізованого у сироватці крові через 3-6 місяців. За такої умови спостерігалось достовірне зниження рівня кальцію іонізованого, фосфору неорганічного, натрію та калію у сечі через 3-6 місяців спостереження. Таким чином, кверцетин нормалізував показники екскреції каменоутворюючих сполук, як у сироватці крові, так і у сечі хворих на УН, коморбідного з МС, незважаючи на суттєві метаболічні порушення.

Кверцетин сприяв підвищенню рН сечі у хворих основної групи, рівень якого прирівнювався до рН сечі здорових осіб, незважаючи на те що, рівень рН сечі при УН, коморбідного з МС був на рівні кислого середовища. Рівень інгібітора кристалізації магнію до лікування знижувався істотно у сироватці крові та сечі. Водночас у процесі лікування через 3-6 місяців відмічалось значне підвищення вмісту магнію у сироватці крові та сечі. Паралельно з цим відмічалось вірогідне зниження добового діурезу до лікування, а у процесі лікування базисною терапією на фоні кверцетину спостерігалось значне його підвищення через 3-6 місяців лікування.

Оцінюючи динаміку змін показників функціонального стану нирок та доплерографії, можна констатувати, що до лікування рівень креатиніну та сечовини найбільш виразно збільшувався у хворих групи порівняння та основній групі. Водночас збільшувався рівень IR, PI та S/D, що вказувало на взаємозв'язок порушень функціонального стану та гемодинаміки нирок у хворих на УН, коморбідного з МС.

У хворих на УН, коморбідного з МС основної групи рівень креатиніну, сечовини, IR, PI, S/D знижувався найбільш значно через 3-6 місяців спостереження, а рівень ШКФ збільшувався найбільш виразно, що вказувало на ефективність диференційованого застосування уриколітичної та урикостатичної терапії, лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення, на тлі кверцетину. Таким

чином, призначення кверцетину сприяло покращенню показників функціонального стану та гемодинаміки нирок.

Оцінюючи проведені дослідження в цілому показників пуринового обміну та прекурсорів утворення СК у хворих можна констатувати, що рівень СК у сироватці крові та сечі збільшувався на початку лікування у хворих на УН контрольної групи. Суттєвіше підвищення кінцевого метаболіту пуринового обміну спостерігалось у хворих на УН, коморбідного з МС, що свідчило про значні метаболічні порушення.

Про значні порушення пуринового обміну до лікування хворих вказувало також значне збільшення активності ксантинооксидази. За такої умови у хворих групи порівняння активність цього ферменту була навіть нижчою, ніж у хворих контрольної групи. Проте у хворих основної групи активність ксантинооксидази була найбільш суттєвою.

Про взаємозв'язок головного субстрату ЦТК лимонної кислоти з пуриновими основами свідчило збільшення її також у хворих на УН до лікування у порівнянні з групою здорових осіб. Вміст лимонної кислоти збільшувався ще значніше у хворих на УН, коморбідного з МС групи порівняння та основної групи, що вказувало на суттєві метаболічні розлади в ЦТК у цих хворих.

Про порушення пуринового обміну вказували також зміни амінокислотного обміну. Найголовніша амінокислота глутамін бере участь у синтезі СК головного субстрату пуринового обміну. Про це свідчило збільшення вмісту глутаміну у сироватці крові хворих контрольної групи, групи порівняння та основної групи до лікування практично однаково. Метаболічні порушення не впливали на синтез глутаміну, який активно брав участь у синтезі кінцевого субстрату пуринового обміну СК.

У хворих на УН до лікування, водночас спостерігалось зрушення рН сечі у кислу сторону. Воно було більш значнішим у хворих на УН, коморбідного з МС, що свідчило про виразні зміни кристалізації уратних каменів та зменшення екскреції каменеутворюючих сполук.

Порівнюючи зміни основних показників пуринового обміну та прекурсорів утворення СК у хворих контрольної групи, групи порівняння та основної групи

можна дійти до висновку, що найбільша ефективність лікування спостерігалася у хворих основної групи, які приймали крім базисної терапії ще й кверцетин. Водночас рівень СК у сироватці крові та сечі знижувався виразно через 3-6 місяців спостереження. Активність ксантинооксидази також знижувалася суттєво через 14 діб та через 3-6 місяців лікування. Корекція пуринового обміну покращувалася також суттєвим зниженням через 3-6 місяців субстратів циклу Кребса та амінокислотного обміну – лимонної кислоти та глютаміну відповідно. Паралельно з цим рівень рН зрушувався в лужну сторону поступово протягом 3-6 місяців. Отже, додавання до традиційної терапії, лікарських засобів, які корегують метаболічні процеси, кверцетину сприяло нормалізації показників пуринового обміну та прекурсорів утворення СК у хворих основної групи.

У хворих на УН, коморбідного з МС спостерігався взаємозв'язок змін показників ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну. Водночас ці зміни були більшими у хворих на УН, коморбідного з МС, ніж у хворих на УН. Спостерігався тісний взаємозв'язок порушень пуринового обміну, зміна показників СК у сироватці крові та сечі, активності ксантинооксидази, ключового ферменту у синтезі СК, основних прекурсорів утворення СК – лимонної кислоти, метаболіту ЦТК та глютаміну – метаболіту амінокислотного обміну, а також показників ліпідного обміну – ТГ, ХС ЛПВЩ, ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, вуглеводного обміну – глюкози та НbA1c. Традиційна терапія у хворих контрольної групи не впливала на порушення пуринового, ліпідного та вуглеводного обміну. Незважаючи на значне погіршення метаболічних порушень у хворих на УН, коморбідного з МС, лікування лікарськими засобами, які корегували метаболічні процеси, приводило до нормалізації обмінних порушень. Додавання флавоноїду кверцетину до базисної терапії сприяло більш суттєвому зниженню рівня СК у сироватці крові та сечі, активності ксантинооксидази, рівня лимонної кислоти та глютаміну, вмісту ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, глюкози, НbA1c, а також підвищенню вмісту ХС ЛПВЩ.

Проведені дослідження показали, що між процесами ПОЛ та ОМБ існував взаємозв'язок. У хворих на УН на початку лікування було виявлено підвищення рівня ТБК-АП, ДК, ТК, а також рівня ОМБ-356, ОМБ-370 та ОМБ-430, що вказувало на

активацію процесів ПОЛ та ПОБ. У процесі спостереження за хворими контрольної групи зазначалося прогресування процесів ПОЛ та ОМБ. Водночас на початку лікування інтенсивність процесів ПОЛ та ОМБ була значнішою у хворих на УН, коморбідного з МС, що свідчило про погіршення метаболічних процесів. Призначення хворим традиційної терапії та загальноприйнятих лікарських засобів, які корегували метаболічні процеси, сприяло достовірному зниженню показників ПОЛ та ПОБ, а також суттєвому відновленню неферментативного (α -ТФ) та ферментативного (ГР) компонентів АОС. Додавання до базисної терапії біофлавоноїда кверцетину сприяло ще більш значному пригніченню процесів ПОЛ та ОМБ, а також більш суттєвому відновленню АОС. Ефективність кверцетину також підтверджувалася зниженням рівня продуктів кінцевих та проміжних продуктів ПОЛ – ТБК-АП, ДК та ТК, а також відновленням пулу ендogenous антиоксиданту α -ТФ та активності антиперекисного ферменту ГР у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння.

Метаболічні порушення на початку лікування хворих основної групи та групи порівняння сприяли значному підвищенню у сироватці крові рівня натрію, фосфору неорганічного та зниженню вмісту кальцію іонізованого та збільшенню у сечі рівня кальцію іонізованого, фосфору неорганічного, натрію, калію та зниженню вмісту магнію на відміну від норми. Зниження рН сечі було більш виразним у хворих на УН, коморбідного з МС. Водночас метаболічні розлади сприяли більш суттєвому зниженню добового діуреза.

У хворих на УН, коморбідного з МС, які приймали кверцетин, на тлі базисної терапії спостерігалось вірогідне зниження у сироватці крові рівня фосфору неорганічного та натрію, нормалізація вмісту кальцію іонізованого. За цих обставин у сечі хворих достовірно знижувався рівень кальцію іонізованого, фосфору неорганічного, натрію та калію. За такої умови підвищувався рівень магнію, як у сироватці крові, так і у сечі. Таким чином, застосування кверцетину та тлі традиційної терапії, загальноприйнятих лікарських засобів, які впливали на метаболічні процеси, сприяло нормалізації вмісту іонів калію, натрію, фосфору неорганічного, кальцію іонізованого, добового діурезу та рН сечі до рівня здорових осіб. У хворих на УН,

коморбідного з МС протягом лікування кверцетином виникало зменшення екскреції каменеутворюючих сполук, які є факторами прогнозування та рецидиву каменів сечових шляхів. За такої умови важливим фактором є підвищення рівня інгібітора кристалізації магнію, що покращувало ефективність лікування та зменшувало частоту рецидивів КУ. Водночас корекція пуринового, ліпідного, вуглеводного обміну під впливом кверцетину потенціювала нормалізацію показників екскреції каменеутворюючих сполук фосфору неорганічного, кальцію іонізованого, натрію, калію, добового діурезу та рівня рН сечі у хворих на УН, коморбідний з МС та дозволила скоротити ліжко-день на 4,5 діб, частоту гострих обструкцій та ниркових колік на 33%, частоту рецидивів КУ на 25% та покращити якість життя хворих.

Дослідження показників якості життя по опитувальнику WISQOL, показало ефективність лікування кверцетином на тлі базисної терапії хворих основної групи, що підтверджувалося достовірним збільшенням показників СВ, ЕВ, ВЗ та ВЖ через 3-6 місяців спостереження на відміну від хворих групи порівняння та контрольної групи. Найбільш значні зміни спостерігалися при дослідженні показника ЕВ по анкеті WISQOL, специфічного інструменту оцінки симптоматичного та функціонального впливу УН на якість життя пацієнтів.

Метод медикаментозного лікування хворих на УН, коморбідний з МС був оснований на диференційованому призначенні традиційної терапії, уриколітичних та урикоостатичних препаратів, загальноприйнятих лікарських засобів, які корегують метаболічні процеси, в залежності від наявності та виразності синдрому, що превалює. Хворим основної групи призначали крім базисної терапії кверцетин. Проведення методу медикаментозного лікування хворих сприяло зниженню частоти рецидивів КУ, підвищенню ремісії до 6 місяців, нормалізації показників функціонального стану нирок, стабілізації показників пуринового, ліпідного, вуглеводного та електролітного метаболізму, зменшувало екскрецію каменеутворюючих сполук, підвищувало рівень інгібіторів кристалізації та літолізу уратних каменів із СК.

ВИСНОВКИ

У проведеному дослідженні наведено науково-теоретичне узагальнення та вирішення актуального науково-прикладного завдання урології – встановлення ролі та діагностичного значення порушень циклу трикарбонових кислот та пуринового обміну в патогенезі формування уратних каменів. Розроблено диференційований підхід до вирішення завдання комплексного лікування уратного нефролітіазу, коморбідного з метаболічним синдромом, розроблено метод медикаментозного лікування уратного нефролітіазу, що дозволило поліпшити ефективність лікування.

1. При порушенні пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом рівень сечової кислоти в крові ($523,43 \pm 18,13$ мкмоль/л; $p < 0,05$) та сечі ($8,50 \pm 0,27$ мкмоль/л.доб.; $p < 0,05$) підвищується достовірно вище, ніж у хворих на уратний нефролітіаз, при високому рівні рН сечі ($4,32 \pm 0,04$; $p < 0,05$) у пацієнтів на уратний нефролітіаз всіх груп. Водночас рівень проміжних з'єднань циклу трикарбонових кислот лимонної кислоти ($390,70 \pm 12,31$ мг/л; $p < 0,05$) та амінокислотного обміну глутаміну ($221,26 \pm 7,57$ мкмоль/л; $p < 0,05$) крові, а також активність фермента крові ксантиноксидази ($5,92 \pm 0,42$ нмоль/мл.хв, $p < 0,05$) достовірно зростає порівняно з нормою, що сприяє збільшенню ступеня порушень пуринового обміну та має діагностичне значення для визначення уратного нефролітіазу.

2. На тлі порушення пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом виникають функціональні порушення нирок, достовірно зростає рівень креатиніну ($153,07 \pm 3,18$ мкмоль/л; $p < 0,05$) крові та зменшується швидкість клубочкової фільтрації ($65,34 \pm 1,31$ мл/хв/1,73 м²; $p < 0,05$) порівняно з нормою та контролем, одночасно погіршується гемодинаміка нирки зі збільшенням індексу резистентності судин нирки ($0,74 \pm 0,02$; $p < 0,05$). Застосування в комплексній терапії біофлавоноїда кверцетину протягом 3-6 місяців достовірно покращує функціональну здатність нирок за даними рівня креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації, нормалізується індекс резистентності судин нирки ($0,58 \pm 0,01$; $p < 0,05$), порівняно з пацієнтами контрольної групи та групи порівняння. Кверцетин в комплексній терапії дозволяє нормалізувати рівень сечової кислоти в

крові та сечі, порівнянно з використанням традиційної терапії та достовірно через 3-6 місяців нормалізувати рН сечі ($6,74 \pm 0,05$; $p < 0,05$) на відміну від групи порівняння та контролю, а також зменшити рівень лимонної кислоти ($198,39 \pm 12,49$ мг/л; $p < 0,05$), глутаміну крові ($139,91 \pm 7,32$ мкмоль/л, $p < 0,05$) та активність ксантиноксидази ($2,93 \pm 0,23$ нмоль/мл.хв; $p < 0,05$), що сприяє поліпшенню пуринового обміну та нормалізації сечової кислоти у сироватці крові і сечі. Протягом застосування біофлавоноїда кверцетину достовірно знижувалися показники ліпідного обміну: рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, β -ліпопротеїдів та збільшувався рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності, а також знижувався вміст метаболітів окисної модифікації білків-356, 370, 430 і глюкози через 3-6 місяців спостереження. Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів гальмувалася зі зниженням рівня тіобарбітурової кислоти-активних продуктів, а антиоксидантна система відновлювалася (рівень α -токоферолу сягав $11,56 \pm 0,34$ мкмоль/мл; $p < 0,05$, а активність глутатіонредуктази $\sim 26,45 \pm 0,99$ мкмоль/л.год; $p < 0,05$).

3. У всіх хворих на уратний нефролітіаз з порушенням пуринового обміну у сироватці крові і сечі підвищувався рівень натрію, фосфору неорганічного, зменшувався рівень кальцію іонізованого у сироватці крові та достовірно зростав рівень кальцію іонізованого ($3,30 \pm 0,15$ ммоль/доб.; $p < 0,05$) в сечі з одночасним достовірним зниженням рівня інгібітора кристалізації магнію в сироватці крові ($0,71 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,05$) та сечі ($3,17 \pm 0,38$ ммоль/доб.; $p < 0,05$). Комплексна терапія із залученням біофлавоноїду кверцетину протягом 3-6 місяців дало можливість нормалізувати екскрецію каменеутворюючих сполук в крові та сечі зі збільшенням рівня інгібіторів кристалізації магнію у крові ($1,05 \pm 0,05$ ммоль/л; $p < 0,05$) та сечі ($5,32 \pm 0,39$ ммоль/доб.; $p < 0,05$).

4. Встановлена ефективність застосування кверцетину у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом, який покращував функціональну здатність нирок, сприяв нормалізації показників пуринового, ліпідного та вуглеводного обміну, процесів перекисного окиснення ліпідів та

перекисного окиснення білків, зменшував екскрецію каменеутворюючих сполук, підвищував рівень інгібіторів кристалізації та літолізу уратних каменів із сечової кислоти. Застосування біофлавоноїда кверцетину в комплексній медикаментозній терапії у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з метаболічним синдромом дозволяє скоротити ліжко-день на 4,5 діб, частоту гострих обструкцій та ниркових кольок на 33 %, частоту рецидивів КУ на 25% та покращити якість життя. Порівнюючи якість життя по Віконсінському опитувальнику WISQOL виявлено, що через 3-6 місяців у пацієнтів основної групи при застосуванні біофлавоноїда кверцетину показники соціального впливу ($59,92 \pm 1,41$ балів; $p < 0,05$), емоціонального впливу ($63,04 \pm 1,60$ балів; $p < 0,05$), впливу на здоров'я ($60,05 \pm 2,29$ балів; $p < 0,05$), впливу на життєву активність ($62,68 \pm 2,15$ балів; $p < 0,05$) були достовірно вищими, ніж показники у групі порівняння та контролю.

5. Розроблено метод медикаментозного лікування біофлавоноїдом кверцетином хворих на уратний нефролітіаз при метаболічному синдромі, оснований на диференційованому призначенні традиційної терапії, уриколітичних та урикозстатичних препаратів, загальноприйнятих лікарських засобів, які корегують метаболічні процеси, в залежності від наявності та виразності синдрому, що превалює.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на УН, коморбідний з МС необхідно призначати біофлавоноїд кверцетин по 40 мг (1 пігулка) 3 рази на добу за 30 хвилин до їжі протягом 3-6 місяців. Для діагностики УН хворим доцільно застосовувати дослідження як рівня СК у сироватці крові та сечі, так і вмісту проміжних з'єднань ЦТК лимонної кислоти та амінокислотного обміну глютаміну.

2. Призначати диференційовану уриколітичну терапію в залежності від рН сечі. При рН < 6 – уроліт У в гранулах по 1 чайній ложці (2,5 г) 2-3 рази на добу протягом 3-6 місяців. Якщо рівень СК у крові був більше 240 мкмоль/л, то доцільно призначати алопуринол 100 мг по 1 пігулці 3 р. на добу, як урикостатичну терапію. Для покращення літолітичних властивостей призначати магнія оксид 0,5 г по 1 пігулці 2 рази на добу та вітамін В₆ 50 мг по 1 пігулці 2 рази на добу протягом 3-6 місяців.

3. Хворим на УН, коморбідний з МС застосовувати базисну терапію, яка включає традиційні засоби та загальноприйняті лікарські препарати, які коригують метаболічні процеси, в залежності від наявності та виразності того чи іншого симптому, що превалює. Заходи консервативного лікування таких хворих повинні бути направлені на патогенетичні ділянки проявів МС: атеросклероз (статини – аторвастатин 20 мг по 1 пігулці на ніч), АГ (ліпразид 20 мг по ½-1 пігулці вранці), порушення толерантності до глюкози (бігуаніди метформін 1000 мг по 1 пігулці 2 рази на добу).

4. Хворим рекомендувати знизити масу тіла, раціональне харчування – відмовитись від бульйонів, надмірного вживання м'ясних блюд та риби, сої та квасолі, збільшити фізичну активність, оптимізувати питний режим для збільшення діурезу, нормалізувати сон, АТ та глюкозу крові, знизити стреси.

5. Хворим на УН, коморбідний з МС для діагностики доцільно застосовувати визначення рівня СК у сироватці крові та сечі, вмісту лимонної кислоти, глютаміну та активності ксантиноксидази у сироватці крові.

6. Хворим на УН, коморбідний з МС доцільно контролювати рівень ТГ, ХС ЛПВЩ, ЗХС, ХС ЛПНЩ, глюкози, HbA1c у сироватці крові та ІМТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Екстракорпоральна ударнохвильова літотрипсія при уретеролітіазі, ускладненому гострим пієлонефритом / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечніков, М.В. Мітченко, Ю.І. Синишин. *Урологія*. 2005. №2. С. 5-11.
2. Дискриминантний аналіз як метод підтримки прийняття рішення в медичних дослідженнях на прикладі іммуноферментного аналізу у хворих на мочекаменну хворобу / Г.В. Бачурин, Ю.С. Коломєць, Л.Н. Сергєєва, Т.В. Строганова. *Georgian Medical News*. 2021. №7-8 (316-317). С. 147-153.
3. Heers H., Zerney B.W. Friends in urological stone disease: a 5-year update of Hospital Episode statistics. *BJU Int*. 2016. Apr 29. [doi. 10.1111/bju.13520](https://doi.org/10.1111/bju.13520).
4. Возіанов С.О. Результати лікування хворих на уретеролітіаз методом екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії на апараті Siemens Modularis Uro. *Здоров'я чоловіка*. 2021. №1. С.24-26. https://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdmu_2021_1_7.
5. Мочекислая гиперкристаллурия и её роль в формировании почечных конкрементов / В.В. Черненко, Д.В. Черненко, Н.И. Желтовская, В.И. Савчук. *Урологія*. 2017. №1(80). С. 6-9.
6. Факторы риска «идиопатического» кальций-оксалатного нефролитиаза и пути противорецидивного лечения / Д.В. Черненко, В.В. Черненко, Н.И. Желтовская и др. *Здоровье мужчины*. 2015. №2. С. 129-133.
7. Влияние алиментарных факторов на рН мочи / В.П. Стусь, Н.Н. Моисеенко, М.В., Жбаков, В.В. Ехалов. *Урологія*. 2020. Т.24, №4. С. 335-343. [DOI: 10.26.641/2307-5279.24.4.2020.224412](https://doi.org/10.26.641/2307-5279.24.4.2020.224412)
8. Сучасний погляд на бездренажну перкутанну нефролітотрипсію / С.О. Возіанов, А.І. Сагалевич, А.І. Бойко, Ф.З. Гайсенюк та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т.23, №4 (127). С. 575-582. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.226895>
9. Kidney stones: a fetal origins hypothesis / S.A. Howies, M.H. Edwards, C.Cooper,R.V. Frakker. *J. Bone Miner Res*. 2013. Dec. №28 (12). P. 2535-9.

10. Нові можливості в корекції гіперурикемії у хворих на сечокам'яну хворобу та сечокислу гіперкристалурию / В.В. Черненко, В.Й. Савчук, Н.І. Желтовська та ін. *Здоров'є мужчины*. 2019. №3(70). С. 70-73.

11. Михайловська Н.С. Особливості клінічного та метаболічного профілю на ішемічну хворобу серця, що асоційована з цукровим діабетом 2 типу (ретроспективний аналіз). *Патологія*. 2020. Т.17, №2 (49). С. 156. [DOI: 10.14739/2310-1237.2020.2.212754](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212754)

12. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition / S.T. Cho, S.I. Jung. S.C. Myung. T.H. Kim. *Int y Urol*. 2013 Feb. №20 (2). P.208-13. [doi. 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x).

13. Metabolic syndrome and associated urolithiasis in adults eurolled in a community – based health program / S. Filgueiras Pinto Rde, Z.R. Almedia, H.C. Kang et al. *Fam Pract*. 2013 Jun. №30 (3). P. 276-81.

14. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta analysis of the scientific evidence/ D. Rendina et. al. *J. Nephrol*. 2014. №27. P.371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696310>.

15. The influence of environmental conditions on the incidence of renul colic in Rome / G. Gaziew, A.D. Asimakopoulos, K. Wadhwa et al. *Urologia*. 2016. May 24. №83 (2). P. 77-82. [doi: 10.5301/uro.5000170](https://doi.org/10.5301/uro.5000170). Epub 2016 Apr 14.

16. The metabolic syndrome and urolitiasis: a systematic review and meta-analysis/ H. Besiroglu, A. Otunctemur, E. Ozbek et al. *Ren Fail*. 2015. Feb. №37(1). P. 1-6. [DOI: 10.3109/0886022X.2014.976133](https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.976133)

17. Дослідження функціонального стану нирок щурів при гострому пієлонефриті на фоні цукрового діабету за умов медикаментозного впливу в експерименті/ С.О. Борисов, О.М. Колосов, Ф.І. Костев, О.В. Борисов. *Здоров'є мужчины*. 2020. №1 (72). С. 80-83.

18. Obesity and kidney stone disease: a systematic revivew/A. Carbone and al. *Minerva Urol Nefrol*. 2018. [doi: 10.23736/s_0393-2249.18.03113-2](https://doi.org/10.23736/s_0393-2249.18.03113-2) [Epub ahead of print].

19. Daudon M., Lacour B., Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res.* 2014. №34 (3). P. 193-199. [DOI: 10.1007/s00240-006-0042-8](https://doi.org/10.1007/s00240-006-0042-8)
20. Стусь В.П. Применение фитотерапии в лечении камней почек небольших размеров. *Урология.* 2018. Т.22, №3. С. 58-65. [DOI: 10.26641/2307-5279.22.3.2018.143275](https://doi.org/10.26641/2307-5279.22.3.2018.143275)
21. Association of serum chemerin levels with the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome/ J. Aksan, S. Inci, J. Nar et al. *Int J Clin Exp Med.* 2014. Dec 8. №7 (12). P. 5461-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307503/>
22. Ташук В.К., Васяк Обейд Аль Салама Мухамед, Амеліна Т.М. Ефективність включення до комплексної терапії стабільної стенокардії алопуринолу та квертину – особливості змін біомаркерів і гомеостазіологічних показників. *Запорозький медичинський журнал.* 2017. Т.19, №3. С. 265-269. [DOI: 10.14739/2310-1210.2017.3.100587](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.3.100587)
23. Зайцев В.І. Консервативне лікування сечокам'яної хвороби в Україні очима лікарів: міфи та реальність. *Здоров'я чоловіка.* 2019. №4 (71). С. 79-82. <http://health-man.com.ua/article/view/195301/195609>
24. Бачурін Г.В., Коломоєць Ю.С. Результати використання предикторів запалення у хворих на сечокам'яну хворобу. *Здоров'я чоловіка.* 2020. №1. С.71-74. <http://health-man.com.ua/article/view/205480/205285>
25. Черненко В.В., Черненко Д.В. Підвищення ефективності реабілітації у хворих на СКХ після проведення літотрипсії. *Урологія.* 2015. №4. С. 14-20. <https://urologiya.dmu.edu.ua/mdata/75/4.pdf>
26. Возіанов С.О., Сайдакова Н.О., Старцева Л.М. Стан та перспективи розвитку урологічної служби в Україні. *Урологія.* 2013. Т.17, №3. С. 89-95. <https://urologiya.dmu.edu.ua/mdata/66/19.pdf>
27. Medical management of kidney stones /M.S. Pearle, D.S. Goldfarb, D.G. Assimos et al. *AUA Guidelines.* 2014. 192(2):316-24 [DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.006](https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006)

28. Zeanez Gimenez M., Condan Vargas – Zúñiga F., Reina Ruis C. Urinary lithiasis as a systemic disease. *Arch Esp Urol*. 2017. №70 (1). P. 28-39.
29. Romero V., Akrinar H., Assimios D.Y. Kidney stones: a global picture of prevalence, inducide, and associated risk factors. *Rev Urol*. 2010. №2 (2-3). E 86-e96.
30. Imamverdiev S.B., Gusein-Zade R.T. Possible influence of epidemiological risk factors on the development of urolithiasis. *Ter Arkh*. 2016. №88 (3). P. 68-72. [doi: 10.17116/terarkh201688368-72](https://doi.org/10.17116/terarkh201688368-72)
31. Oh C., Kim H.S., No J.K. Impact of dining out on nutritional intake and metabolic syndrome risk factors : data from the 2011 Korean National Health and Nutrition Examination Survery. *Br G Nutr*. 2015 Feb. № 113 (3). P. 473-8. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003870>
32. Fran M.A., Chak-Lee M., Barion S.V. Geographical variation in the management of urolithiasis in Australia. *ANZ J Surg*. 2016. Gun 3. T.87, №6. P. 509-513 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1111/ans.13646>
33. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline / H.A. Finc et al. *Ann Intern Med*. 2013. №158. P. 535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23546565>.
34. Renal stone disease: collaborative management between primary care and specialized physicians / T. Emandez, C. Stoermann Chopard, O. Bonny et al. *Rev Med Suisse*. 2013 Feb 27. №9 (375). P. 456-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23539812/>
35. Changes in stone composition over two decades: evaluation of over 10 000 stone analyses / Moses R. and al. *Urolithiasis*. 2015 Feb 18. №43. P. 135-139 [DOI: 10.1007/s00240-015-0756-6](https://doi.org/10.1007/s00240-015-0756-6)
36. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis / C. Furk et.al. *Eur Urol*. 2016. Vol. 69(3). P.475-482. [doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041).
37. Role of combines use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi /O. El-Gamal, M. Bendary, M. Ragab et al. *Urol Res*. 2012. №40 (3). P. 219-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21858663>.

38. Seitz EAU Guidelines on Urolithiasis / C.Turk, T.Knoll, A.Petrik et al. 2015. https://www.erknet.org/fileadmin/files/user_upload/European_Association_of_Urology_Guidelines_on_Urolithiasis.pdf
39. Ajeet Singh Bhadoria. Metabolic syndrome and associated risk factors/ *J Family Community Med.* 2015 Jan-Apr. №22(1). P. 57. DOI: [10.4103/2230-8229.149593](https://doi.org/10.4103/2230-8229.149593)
40. Синяченко О.В., Ігнатенко Г.А., Мухін І.В. Клініко-лабораторні аспекти пуринового обміну: норма і патологія. *Медицина залізничного транспорту України.* 2004. №1, березень. С. 96-100.
41. Dapagliflozin and xanthine oxidase inhibitors improve insulin resistance and modulate renal glucose and urate transport in metabolic syndrome / H.Y. Ng, F.F. Leung, W.H. Kuo et al. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2021. №48. P.1603-1612. DOI: [10.1111/1440-1681.13574](https://doi.org/10.1111/1440-1681.13574)
42. Li L., Zhang Y., Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J. Transl. Res.* 2020. №12(7). P.3167-3181. PMID: [PMCID: PMC7407685 PMID: 32774692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32774692/)
43. Uric acid in CKD: has the juri come to the verdict? / B.Bonino, J. Zeoncini, E. Russo et al. *J. Nephrol.* 2020. №3. P. 715-724. doi: [10.1007/s40620-020-00702-7](https://doi.org/10.1007/s40620-020-00702-7)
44. Uric acid and hypertension: an update with recommendations / L.M.Sanchez-lozada, B. Rodriguez-Iturbe, E.E. Kelly et al. *Am J. Hypertens.* 2020. №33. P. 583-594. doi: [10.1093/ajh/hpaa044](https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044)
45. Lee S.J., Oh B.K., Sung K.C. Uric acid and cardiometabolic diseases. *Clin. Hypertens.* 2020. №26. P. 13. doi: [10.1186/s40885-020-00146-y](https://doi.org/10.1186/s40885-020-00146-y)
46. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Uriary Stone Patients: EAU Guidelines / A. Skolarikos et al. *Ewr.Urol.* 2015 Apr. Vol.67, №4. P. 750-763. doi: [10.1016/j.eururo.2014.10.029](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.029).
47. Metabolic evaluation of urinary lithiasis: what urologists should know and do / J. Zetender et al. *World J.Urol.* 2015 Feb. Vol.33, №2. P. 171-178. doi: [10.1007/s00345-014-1442-y](https://doi.org/10.1007/s00345-014-1442-y).

48. Sidar Copur, Ataly Demiray, Mehmet Kanbay. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role? *European Journal of Internal Medicine*. 2022, May 01. 103 (2022): 4-12. [doi:10.1016/j.ejim.2022.04.022](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.04.022)
49. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study / G.S. Marchini et al. *J.Urol*. 2013. №189(4). P. 1334. [doi:10.1016/j.juro.2012.09.102](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.102)
50. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis / Turk C. et al. *Eur.Urol*. 2016. №69. P. 468. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26318710>.
51. Correlation of serum and ionized calcium in patients with calcium nephrolithiasis/ S. Milicevic, R. Bijelic, B. Jakovljevic et al. *Med Arch*. 2014 Aug. №68(4). P. 272-5. <https://doi.org/10.5455%2Fmedarh.2014.68.272-275>
52. Сечова кислота та її роль в патогенезі кальцій-оксалатного нефролітіазу / Д.В. Черненко, В.В. Черненко, В.Й. Савчук та ін. *Здоров'я чоловіки*. 2018. №3 С. 68-71. <http://health-man.com.ua/article/view/159287/158565>
53. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis / J.M. Hollingsworth et al. *BMJ*. 2016. №355. i6112. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908918>.
54. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones/ T. Campschroer, X.Zhu, R. W. Vernooij, M. T. Lock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 5, 4(4): CD008509. DOI:[10.1002/14651858.CD008509.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008509.pub2)
55. Comparative efficacy of tamsulosin versus nifedipine for distal ureteral calculi: a meta-analysis/ H.Wang et al. *Drug Des Devel Ther*. 2016. №10. P. 1257. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27099471>.
56. Role of silodosin as medical expulsive therapy in ureteral calculi: a meta-analysis of randomized controlled trials/ X.J. Liu et al. *Urolithiasis*. 2017. Vol. 46, №2 (2018): 211-218. [doi:10.1007/s00240-017-0974-1](https://doi.org/10.1007/s00240-017-0974-1).
57. Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial/ J.S. Furyk et al. *Ann Emerg Med*. 2016. №67. P. 86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194935>

58. Silodosin to facilitate passage of ureteral stones: a multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial/ R.L. Sur et al. *Eur Urol*. 2015. №67. P. 959. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465978>.
59. Moran C.P., Courtney A.E. Managing acute and chronic renal stone disease. *Practitioner*. 2016. № 260 (1790). P. 17-19. [PMID: 27032222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27032222/).
60. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial/ R. Pickard et al. *Lancet*. 2015. №386. P. 341. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25998582>.
61. Morgan M.S., Pearle M.S. Medical management of renal stones. *BMJ*. 2016. № 352. i52. [DOI: 10.1136/bmj.i52](https://doi.org/10.1136/bmj.i52).
62. Steinberg P.L., Chang SL. Pain Relief for Acute Urolithiasis: The Case for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Drugs*. 2016 Jul. №76 (10). P. 993-7. doi: 10.1007/s40265-016-0595-y.
63. Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multigroup, randomised controlled trial/ S.A. Pathan et al. *Lancet*. 2016. №387. P.1999. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993881>.
64. Antimicrobial resistance patterns in cases of obstructive pyelonephritis secondary to stones/ T. Marien et al. *Urology*. 2015. № 85. P. 64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530365>
65. International Collaboration in Endourology: Multicenter Evaluation of Prestenting for Ureterorenoscopy/ J.P. Jessen et al. *J Endourol*. 2016. №30. P. 268. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582170>.
66. The current role of percutaneous chemolysis in the management of urolithiasis: review and results/ S. Kachrilas et al. *Urolithiasis*. 2013. №41. P. 323. [DOI: 10.1007/s00240-013-0575-6](https://doi.org/10.1007/s00240-013-0575-6)
67. Residual fragments following ureteroscopic lithotripsy: incidence and predictors on postoperative computerized tomography/ C.A. Rippel. *J Urol*. 2012. №188. P. 2246. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083650>.

68. Penniston K.L., Nakada S.Y. Updates in the Metabolic Management of Calcium Stones. *Curr Urol Rep*. 2018. № 19(6). P. 41. [doi: 10.1007/s11934-018-0791-2](https://doi.org/10.1007/s11934-018-0791-2).
69. Association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components/ Y.J. Kim, C.H. Kim, E.J. Sung et al. *Metabolism*. 2013 Jun. №62(6). P. 808-13. [DOI: 10.1016/j.metabol.2012.12.010](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.12.010)
70. Metabolic Syndrome and Kidney Stone Disease: A Systematic Review of Literature/Y. Wong, P. Cook, P. Roderick, B.K. Somani. *J endonrol*. 2016. №30(3). P. 246-53. [doi: 10.1089/end.2015.0567](https://doi.org/10.1089/end.2015.0567).
71. Prevalence of kidney stones in the United States/ C.D. Seales, A.C. Smith, J.M. Hanley, C.S. Saigal. *Eur Urol* .2012. №62. P. 160-165. [doi: 10.1016/j.ewrurol.2012.03.052](https://doi.org/10.1016/j.ewrurol.2012.03.052)].
72. Domingos F., Serra A. Metabolic syndrome: a multifaceted risk factor for kidney stones. *Seard j Urol*. 2014. №48(5). P.414-9. [doi:10.3109/21681805.2014.903513](https://doi.org/10.3109/21681805.2014.903513).
73. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition/ S.T.Cho, S.I. Jung, S.C. Myung, T.H. Kim. *Int J Urol*. 2013. № 20. P. 208-213. [doi:10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x](https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x).
74. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J. Nephrol*. 2014. №27(3). P. 241-245. [doi: 10.1007/s40620-013-0034-z](https://doi.org/10.1007/s40620-013-0034-z).
75. Trinchieri A., Acontanari E. Prevalence of renal uric acid stones in the adult. *Urolithiasis*. 2017 Mar 3. [doi:10.1007/s00240-017-0962-5](https://doi.org/10.1007/s00240-017-0962-5).
76. Hess B. Metabolic syndrome, obesity and kidney stones. *Arab J Urol*. 2012. №10(3). P. 258-264. [doi:10.1016/j.aju.2012.04.005](https://doi.org/10.1016/j.aju.2012.04.005).
77. Sakhaee K. Acid Metabolism and Uric Acid Stones. In: Rao P.P.J., Kavanagh J., editors. *Urinary Fract Stone Disease*. Manchester. UK:Springer. 2011. P.186-93. [doi: 10.1053/j.jrn.2010.10.015](https://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.10.015)
78. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance/ N. Abake, M. Chandalia, A.V. Cabo-Chan. *Kidney Int*. 2004. №65. P. 386-392. [doi:10/1111/j.1523-1755.2004.00386.x](https://doi.org/10/1111/j.1523-1755.2004.00386.x).

79. Strohmaier W.L., Wrobel B.M., Shubert J. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res.* 2012. №40(2). P. 171-175. [doi: 10.1007/s00240-011-0403-9](https://doi.org/10.1007/s00240-011-0403-9).
80. Koka R.M., Huang E., Lieske J.C. Adhesion of uric acid crystals to the surface of renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000. №278(6). P. 989-98. [DOI: 10.1152/ajprenal.2000.278.6.F989](https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.6.F989)
81. Chu K.F., Rotker K., Ellsworth P. The impact of obesity on benign and malignant urologic conditions. *Postgrad Med.* 2013 Jul. №125(4). P. 53-69. [DOI: 10.3810/pgm.2013.07.2679](https://doi.org/10.3810/pgm.2013.07.2679)
82. Effect of apple polyphenol concentrate on lipid metabolism in rats under experimental insulin resistance / A.L. Zagayko, G.B. Kravchenko, V.P. Fylymonenko, O.A. Krasilnikova. *Wiadomosci Lekarskie.* 2017. T.LXX, N2. P. 200-204. [DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i1.10936](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i1.10936)
83. Sakhaee K., Maalouf N.M., Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Endocrinol Metab.* 2012. № 97(6). P. 1847-1860. [doi: 10.1210/jc.2011-3492](https://doi.org/10.1210/jc.2011-3492).
84. Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World J Urol.* 2013 Oct. №31(5). P.1087-92. [doi: 10.1007/s00345-013-1140-1](https://doi.org/10.1007/s00345-013-1140-1).
85. Yamanishi H. Relationship between spot urine pH and number of metabolic syndrome features. *Rinsho Byori.* 2014. Jul; 62(7). № 692-8. [DOI: 10.1371/journal.pone.0202757](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202757)
86. Obesity and cardiometabolic disease risk factors among US adolescents with disabilities/ S.E. Messiah, D.C. Vidot, G. Somarriba et al. *World J Diabetes.* 2015 Feb 15. № 6(1). P. 200-7. [doi: 10.4239/wjd.v6.i1.200](https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.200)
87. Effects of Metabolic Syndrome with or without Obesity on Outcomes after Coronary Artery Bypass Graft. A Cohort and 5-Year Study/ H. Ao, F. Xu, X. Wang et al. *PLoS One.* 2015 Feb 13. №10(2) P. e0117671. [doi:10.1371/journal.pone.0117671](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117671)
88. Kidney stone risk following modern bariatric surgery/R.D. Gonzalez et al. *Curr Urol Rep.* 2014. №15. P. 401. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658828>

89. Effects of metabolic syndrome on renal stone progression/ Myeong Chan Park, Ji Hynng Yoon, Sejun Park et al. *World Journal of Urology*. 2022. V.40. P.1845-1851. [doi: 10.1007/s00345-022-04047-7](https://doi.org/10.1007/s00345-022-04047-7)
90. Dislipidemia and kidney stone risk / F.C. Torricelli, S.K. De, S. Gebreselassie et al. *J. Urol*. 2014. Mar. №191(3). P. 667-72. [doi: 10.1016/j.juro.2013.09.022](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.09.022)
91. Body fat content and distribution and urinary risk factors for nephrolithiasis/ F. Pigna, K. Sakhaee, B. Adams-Huet, N.M. Maalouf. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014. №9. P. 159-165. [doi: 10.2215/CJN.06180613](https://doi.org/10.2215/CJN.06180613)
92. Association between asymptomatic hyperuricaemia and metabolic syndrome in the adolescents/ I. Koborova, R. Gurecka, A. Hlavata, K. Sebekova. *Vnitr Lek*. 2015 Jan. № 61(1). P. 42-9. [doi: 10.2147/DMSO.S267123](https://doi.org/10.2147/DMSO.S267123)
93. Стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту при патології сечовидільної системи та доцільність використання біофлавоноїдів в комплексному лікуванні/ Є.А. Литвинець, М.В. Земляк, Д.Б. Соломчак та ін. *Галицький лікарський вісник*. 2004. №3. С.110-113.
94. Карімов І.З. Окисна модифікація білків і перекисне окиснення ліпідів у розвитку метаболічних інтоксикацій при патології. *Лабораторна діагностика*. 2005. №1(31). С. 7-13.
95. Knoll T. Epydemiology, Pathogenesis and Pathophysiology of Urolithiasis. *Ewr. Urol. Suppl*. 2010. Vol.9. P. 802-806. [doi: 10.1155/2018/3068365](https://doi.org/10.1155/2018/3068365)
96. Idiopathic calcium nephrolithiasis: a review of pathogenic mechanisms in the light of genetic studies/ T. Arcidiacono, A. Mingione, L. Macrina et al. *Am J Nephrol*. 2014. № 40(6). P. 499-506. [DOI: 10.1159/000369833](https://doi.org/10.1159/000369833)
97. Correlation of the body mass index and calcium nephrolithiasis in adult population/ S. Milicevic, R. Bijelic, V. Krivokuca et al. *Med. Arch*. 2013 Dec. № 67(6). P. 423-7. [doi: 10.5455/medarh.2013.67.423-427](https://doi.org/10.5455/medarh.2013.67.423-427)
98. Laube N., Klein F., Bernsmann F. Kinetics of calcium oxalate crystal formation in urine. *Urolithiasis*. 2017 Apr 45(2): 151-157. [DOI: 10.1007/s00240-016-0900-y](https://doi.org/10.1007/s00240-016-0900-y)

99. Obesity and kidney stone disease: a systematic review / Carbone A. et al. *Minerva Urol Nefrol.* 2018. [doi: 10.23736/S0393-2249.18.03113-2](https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03113-2).
100. Management of urinary stone disease in general practice: A French Delphi study / Abergel S. et al. *Eur J Gen Pract.* 2016. № 22(2). P. 103-110. [doi: 10.3109/13814788.2016.1149568](https://doi.org/10.3109/13814788.2016.1149568). Epub 2016 Apr 19.
101. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan/ Y. Kohjimoto, Y. Sasaki, M. Iguchi et al. *Am J Kidney Dis.* 2013 Jun. №61(6). P. 923-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.12.028>
102. Dislipidemia Increases the Risk of incident Kidney Stone Disease in a Large Taiwanese Population Follow-Up Study/ Jia-An Hung, Chien-Hsun Zi, Jiun-Hung Jeng et al. *Nutrients.* 2022. №14(7). P.1339. <https://doi.org/10.3390/nu14071339>.
103. Correlates of kidney stone disease differ by race in a multiethnic middle aged population: The ARIC Study/ S. Akoudad, M. Szklo, M.A. Mc Adams et al. *Prev Med.* 2010. №51(5). P. 416-420. [doi:10.1016/j.ypmed.2010.08.11](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.08.11).
104. Kimura Y., Tsukui D., Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Nov 17. №22 (22): 123941. [DOI: 10.3390/ijms222212394](https://doi.org/10.3390/ijms222212394)
105. Aviram M. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins- paraoxonase protect against atherosclerosis and diabetes development. *Curr Opin Lipidol.* 2012. №23(2). P. 169-7. [doi:10.1097/MOL.0b013e3283513594](https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283513594).
106. Serum paraoxonase-1 gene polymorphism and enzyme activity in patients with urolithiasis/ A. Atar, A. Gedikbasi, E. Sonmezay et al. *Kendal Tailure.* 2016. № 38(3). P. 378-82. [doi: 10.3109/0886022X.2015.1136872](https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1136872).
107. Taylor E.R., Stoller M.L. Vascular theory of the formation of Randall plagues. *Urolithiasis.* 2015. №43. P. 41-45. [doi:10.1007/s0024-014-0718-4](https://doi.org/10.1007/s0024-014-0718-4).
108. Defining hypercalciuria in nephrolithiasis/ C.Y. Pak, K. Sakhace, O.W. Moe et al. *Kidney International.* 2011. №1. P. 777-782. [doi:10.1038/ki.2011.227](https://doi.org/10.1038/ki.2011.227).

109. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults/ R. Phillips, V.S. Hanchanale, A. Myatt et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. №10. CD010057. [doi:10.1002/14651858.CD010057](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010057).

110. Serum uric acid revealed a u-shaped relationship with all-cause mortality and cardiovascular mortality in high atherosclerosis Risk Patients: The ASSURE study/ Y. Chang, S. Xu, J. Zhang et al. *Front Cardiovasc. Med.* 2021.8642513. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.641513>

111. Multivariate Analyses of Urinary Calculi Composition: A 13-Year Single-Center Study/ X. Yang, C. Zhang, S. Oi. *J Clin Lab Anal.* 2016 Apr 13. [doi:10.1002/jcla.21950](https://doi.org/10.1002/jcla.21950).

112. Kostecka M. Eating habits of preschool children and the risk of obesity, insulin resistance and metabolic syndrome in adults. *Pak J Med Sci.* 2014 Nov-Dec. № 30(6). P. 1299-303. <https://doi.org/10.12669%2Fpjms.306.5792>

113. Effect of urine pH on the effectiveness of shock wave lithotripsy: A pilot study/ A. Majzoub, A. Al-Ani, T. Gul, et al. *Urol Ann.* 2016 Jul-Sep. № 8(3). P.286-90. <https://doi.org/10.4103%2F0974-7796.184899>

114. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults/ R.Phillips, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. CD010057. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26439475>

115. Effects of Hydration and Calcium Supplementation on Urine Calcium Concentration in Healthy Postmenopausal Women/ S.S. Harris et al. *J Am Coll Nutr.* 2015. №34. P. 340. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25856469>

116. Ureteropelvic obstruction and renal stones: etiology and treatment / A.Skolarikos et al. *Urolithiasis.* 2015. № 43. P. 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25362543>.

117. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Ткаченко М.Ю. Влияние комплексного фитопрепарата Канефрон Н на уровень мочевой кислоты у пациентов с гиперурекимией и артериальной гипертензией. *Мистецтво лікування: журнал практикуючого лікаря.* 2011. №1. С. 77-79.

118. Литвінець Є.А., Скоропад Н.Т. Можливості корекції порушень систем перекисного окиснення білків та антиоксидантного захисту у пацієнтів із сечокам'яною хворобою. *Здоров'я людини*. 2017. №2(61). С. 118-121. ISSN 2307-5090 http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdmu_2017_2_27

119. EAU Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery, in EAU Guidelines, Edn. published as the 32nd EAU Annual Meeting/ K.A.O. Tikkinen et al. *European Association of Urology Guidelines Office: Arhem, The Netherlands*. London. 2017. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Thromboprophylaxis-In-Urological-Surgery-2022.pdf>

120. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures/ T.H. Barron et al. *N. Engl J Med*. 2013. №368. P. 2113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23718166>.

121. Antiplatelet and anticoagulative medication during shockwave lithotripsy/ M.J. Schnabel et al. *J Endourol*. 2014. №28. P. 1034. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24851726>

122. Перспективи вивчення застосування препаратів кверцетину в лікуванні COVID-19/ І.А.Зупанець, О.А. Голубовська, А.В.Шкурба та ін. *Український медичний часопис*. 2020. Т.1, №2(136). С. 75-78. DOI: [10.32471/umj.1680-3051.136.177136](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.136.177136)

123. Усенко В.Ф. Клініко-фармакологічне обґрунтування застосування препарату «Квертин» в терапії остеоартрозів: автореф. дис. ... канд.мед.наук: Одеса, 2012. 20 с.

124. The effect of gwercetin on oxidative stress markers and mitochondria permeability transition in the heart of rats with type 2 diabetes/ N.I. Gorbenko., O. Yu. Borikov, O.V. Ivanova et al. *Ukr Biochem*. 2019. №91(5). P. 46-54. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj91.05.046>

125. Effects of gwercetin and its combinations on health. In: R.R. Watson, R.V. Peedy, S. Zibali (Eds)/ S.K. Shebeko, I.A. Zupanets, O.S. Popov et al. *Poliphenols: mechanisms of action in human health and disease: monograph*. London: Academic Press. 2018. P. 373-394. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00027-1>

126. Шаламай А.С. Кверцетин и Квертин: биофлавоноиды на страже здоровья. К.: РПХ «Ферзь». 2012. 90 с.

127. Effects of chronic quercetin treatment in experimental renovascular hypertension / M.F. Garcia, M. Galisteo, I.C. Villar et al. *Mol. Cell. Biochem.* 2005. V.270, №1-2. P.147-155. [doi: 10.1007/s11010-005-4503-0](https://doi.org/10.1007/s11010-005-4503-0)

128. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods/ L. Actis-Goretta, J.I. Jttaviani, C.J. Fraga et al. *J. Agric Food Chem.* 2006.V.54, №1. P. 229-234. [DOI: 10.1021/jf052263o](https://doi.org/10.1021/jf052263o)

129. Дудар І., Величко М. Ренопротекція: реальні можливості сьогодення. *Ліки України.* 2004. №7-8. С. 26-32.

130. Дудар І., Величко М. Ренопротекція: реальні можливості сьогодення. *Ліки України.* 2004. №9. С. 18-24.

131. Associations of dietary flavonoids with risk of type 2 diabetes, and markers of insulin resistance and systematic inflammation in women: a prospective study and cross-sectional analysis/ Y. Song, J.E. Marson, J.E. Buring et al. *J. Amer. Coll. Nutr.* 2005. V. 24, №5. P. 376-384. [doi: 10.3390/nu12030640](https://doi.org/10.3390/nu12030640).

132. Newaz M.A., Adeeb N.N.N. Detection of Xanthine oxidase in Human Plasma. *Med. J. Malaysia.* 1998. V.53, №1. P. 70-75. PMID: 10968141 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10968141/>

133. Surles T. Spectrophotometric Determination of Sodium Citrate in Blood. *Microchemical journal.* 1974. V.19,2, №19. P. 153-156.

134. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейроактивных препаратов: методические рекомендации/ И.С. Чекман, Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев и др. К., 2010. 81 с.

135. Михайлюк Є.О. Фармакологічна активність нових похідних 4-R-5-(алкіл-, акрил-, гетерил-)-1,2,4-тріазолу при експериментальному токсичному гепатиті: дис. канд. фарм. наук: 14.03.05/ Запорізький державний медичний університет. Запоріжжя, 2015. 168 с.

136. Клінічна лабораторна діагностика/ за ред. Б.Д. Луцика. К.: Медицина, 2011. С. 133-209.

137. Effects of man intravenous application of 1-alpha-tocopherylacetate on tocopherol status in Human/ J. Elmadfa, P. Sewalbe, B. Weidler, E. Shlotzer. *Ann. Nutr. and Metab.* 1989. V.33, №1. P. 1-6. [doi: 10.1159/000177514](https://doi.org/10.1159/000177514)

138. Остапенко А.О. Гіполіпідемічна активність нових похідних 7- β -гідроксид- (моно- та дихлорофенокси) пропілксантинів при експериментальній гіперліпідемії: дис. канд. фарм. наук: 14.03.05 / Запорізький державний медичний університет. Запоріжжя, 2012. 193 с.

139. Validation and reliability of the Wisconsin stone Quality of Life questionnaire/ K.L. Penniston, J.A. Antonelli, D.P. Viprakasit et al. *J Urol.* 2017. №197(5). P. 1280-1288. [doi: 10.1016/j.juro.2016.11.097](https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.11.097)

140. Лапач С.Н., Губенко Ф.В., Бабич П.И. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион. 2001. 407 с.

141. Білай С.І., Довбиш М.А. Дослідження функціонального стану нирок та показників метаболічних порушень у хворих на уратний нефролітаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019. Вип. 3 (152). С. 70-76. [DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-70-76.](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-70-76)

142. Білай С.І., Довбиш М.А., Міщенко О.М, Довбиш І.М. Стан пуринового обміну у хворих на уратних нефролітаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *Урологія.* 2020. Т.24, №1. С. 11-19. [DOI: https://doi.org/10.26641/2307-5279.24.1.2020.199490.](https://doi.org/10.26641/2307-5279.24.1.2020.199490)

143. Білай С.І., Довбиш М.А. Стан процесів перекисного окиснення ліпідів у хворих на уратний нефролітаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *Znanstvena misel journal.* 2019. Vol.1, №34. P. 58-64. <http://www.znanstvena-journal.com/wp-content/uploads/2020/10/Znanstvena-misel-journal-%E2%84%9634-2019-Vol-1.pdf>

144. Білай С.І., Довбиш М.А. Нанотехнології в урології: сучасний стан та перспективи розвитку. *Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині:* матеріали IV Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17 квіт. 2020 р., Харків: НФаУ, 2020. С. 15.

145. Білай С.І. Стан пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз з метаболічним синдромом. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. С. 34.

146. Білай С.І., Довбиш М.А. Гіперурикемія та гіперурикурія у хворих на уратний нефролітіаз при метаболічному синдромі. *Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини*: тези за матеріалами Всеукр. наук.-практ. конф. м. Запоріжжя, 21-22 берез. 2019 р. Запоріжжя, 2019. С. 8-9.

147. Білай С.І. Патогенетичний зв'язок порушень пуринового обміну при уратному нефролітіазі, коморбідному з метаболічним синдромом. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації*: тези доп. І наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю (15 трав. 2019 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2019. С. 46.

148. Білай С.І., Довбиш М.А. Патогенетичні особливості сечокам'яної хвороби, коморбідної з метаболічним синдромом. *Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині*: матеріали V Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23 квіт. 2021 р., Харків, 2021. С. 18.

149. Bilay S.I. Correction of protein oxidative modification with quertine in patients with uronephrolithiasis comorbid with metabolic syndrome. *Фітотерапія. Часопис*. 2021. №3. С. 4-10. [DOI:10.33617/2522-9680-2021-3-4](https://doi.org/10.33617/2522-9680-2021-3-4).

150. Білай С.І., Довбиш М.А. Можливості корекції пуринового та електролітного обміну у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *International independent scientific journal*. 2021. Vol.1, №25. P. 14-20.

151. Bilay S.I., Dovbysh M.A. Influence of qwertine on the free radical lipid peroxidation in patients with uronephrolithiasis comorbid with metabolic syndrome. *Colloqwiium –journal*. 2021. Vol.1, №11(98). P. 4-9. <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/13887/1/colloquium-journal-1198-chast-1-p1-11.pdf>

152. Білай С.І., Довбиш М.А. Корекція пуринового обміну квертином. *Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх і професійних хвороб* : зб. тез доп. Всеукр. наук.- практ. конф., м. Запоріжжя, 12-13 квіт. 2018 р. Запоріжжя, 2018 р. С. 8-9.

153. Білай С.І., Довбиш М.А. Вплив квертину на функціональний стан нирок при сечокам'яній хворобі, коморбідній метаболічним синдромом. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації*: зб. тез доп. Всеукр. наук.-практик. конф. (до 50-річчя заснування ЗДМУ, 18-19 квіт. 2018 р., 30 трав. 2018 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. С.6.

154. Довбиш М.А., Білай С.І. Взаємозв'язок уратного нефролітіазу та абдомінального ожиріння в клінічній практиці. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали III Міжнар. наук.-практик. конф. (14-15 берез. 2019 р.) у 2-х т. Х.: НФаУ, 2019. Т.2. С. 87.

155. Білай С.І. Вплив квертину на стан ліпідного обміну у хворих уратним нефролітіазом, коморбідним з метаболічним синдромом. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: матеріали наук.-практик. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т.2. С. 241-242.

156. Білай С.І., Довбиш М.А. Вплив квертину на функціональний стан нирок та метаболізм при уратному нефролітіазі, коморбідному з метаболічним синдромом. *Сучасні методи діагностики та лікування в урології*: наук.-практик. конф., м. Дніпро, 22-23 жовт. 2020 р., Дніпро, 2020. С. 236.

157. Білай С.І. Корекція квертином процесів перекисного окиснення ліпідів при уратному нефролітіазі, коморбідного з метаболічним синдромом. *Наукові дослідження та інновації в медицині: Актуальні питання, відкриття та досягнення*: матеріали наук.- практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21 трав. 2021р., Харків, 2021. С. 8.

158. Білай С.І. Дослідження фармакодинамічних ефектів квертину при сечокам'яній хворобі, асоційованій з метаболічними розладами. XXV міжнар. мед.

конгрес студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 12-14 квіт. 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 116.

159. Білай С.І. Оцінювання показників якості життя у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний із метаболічним синдромом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т.15, №1 (38). С. 67-71. DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.244446](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.244446).

160. Білай С.І. Використання опитувальника SF-36 в оцінці якості життя у пацієнтів із уратним нефролітіазом, коморбідним з метаболічним синдромом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021. №4. С. 44-50. DOI: [10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12797](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12797).

161. Білай С.І., Довбиш М.А. Дослідження ефективності квертину у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *Osterreichisches Multiscience Journal*. 2021. Vol.1, №39. P. 27-38. <https://doi.org/10.24959/cphj.19.1512>

162. Білай С.І. Вплив біофлавоїдів на показники пуринового обміну та прекурсорів утворення сечової кислоти при уратному нефролітіазі та метаболічному синдромі. *Фітотерапія. Часопис*. 2022. №1. С. 27-32. DOI: [10.33617/2522-9680-2022-1-27](https://doi.org/10.33617/2522-9680-2022-1-27).

163. Білай С.І., Довбиш М.А. Досвід медикаментозного лікування пацієнтів з уратним нефролітіазом при метаболічному синдромі. *Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів присвяченої Дню науки, 23 трав. 2019 р./ Ред. рада Г.Д. Фадеєнко (голова) та ін.; НАМН України та ін. Х., 2019. С. 5.*

164. Білай С.І. Стан процесів вільнорадикального окислення ліпідів у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом протягом комплексної терапії. *Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини: матеріали X Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів з клініч. фармакології, м. Вінниця, 7-8 листоп. 2019 р. Вінниця, 2019. С. 32-34.*

165. Вплив квертину на показники електролітного складу та екскреції каменеутворюючих сполук хворих на уратний нефролітіаз, коморбідного з

метаболическим синдромом. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022*: зб.тез.доп. Всеукр. наук.-практ.конф. студентів та молодих вчених, м. Запоріжжя, 4 лют. 2022 р. Запоріжжя, 2022. С. 27.

166. Білай С.І., Довбиш М.А. Вплив квертину на пуриновий обмін у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболическим синдромом. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів*: матеріали V міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 2021 р. С. 238.

167. Білай С.І. Вплив квертину на процеси окисної модифікації білків при уратному нефролітіазі, коморбідному з метаболическим синдромом. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя, 2021 р. С. 124-125.

168. Білай С.І. Корекція квертином показників інгібіторів кристалізації при уратному нефролітіазі та метаболическому синдромі. *Перший крок в науку 2022*: тези доп. XVIII Наук. конф. студентів та молодих вчених. м. Вінниця, 7-9 квіт. 2022 р. Вінниця, 2022. С. 388-389.

169. Білай С.І. Дослідження біомаркерів пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболическим синдромом. XVI міжнар. мед. конгрес студентів і молодих вчених. м. Тернопіль, 13-15 квіт. 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 87-88.

170. Besiroglu H, Otunctemur A, Ozbek E. The metabolic syndrome and urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2015, Feb. № 37(1). P. 1-6.

171. Maalouf N.M. Metabolic syndrome and the genesis of uric acid stones. *J. Ken. Nutr.* 2011, Jan. № 21(1). P. 128-131.

172. Daudon M., Lacour B., Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone forms. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Feb. №20(2). P. 468-9.

173. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study/ G.S. Marchini, C. Sarkissian, D. Tian et al. *J. Urol.* 2013, Apr. №189. P. 1334-1339.
[DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.102](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.102)

174. Hyperurikemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data / G.S. Filippatos, M.I. Ahmed, J.D. Gladden et al. *Eur. Heart. J.* 2011. №32(6). P. 712-720. [DOI: 10.1093/eurheartj/ehq473](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq473)

175. Changes in the oxidant-antioxidant balance in the kidney of rats with nephrolithiasis induced by ethylene glycol/ H.S. Huang, M.C. Ma, J. Chen, C.F. Chen. *J.Urol.* 2002. №167(6). P. 2584-2593. PMID: 11992092. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992092/>

176. Molecular bases of disease characterized by hypophosphatemia and phosphaturia: new understanding / K. Ozono, T. Michigami, N. Namba et al. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2006. №15(4). P. 129-135. [doi: 10.1297/cpe.15.129](https://doi.org/10.1297/cpe.15.129).

177. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation / Y. Raissiguier, P. Libako, W. Nowacki, E. Rock. *Magnes Res.* 2010. №23. P. 73-80. [doi: 10.1684/mrh.2010.0208](https://doi.org/10.1684/mrh.2010.0208).

178. Study of therapeutic efficacy of febuxostat in chronic kidney disease stage III A to stage VD/ P.S. Sarvepalli, M. Fatima, A.K. Qwadri et al. *Saudi J. Kidney. Dis. Transpl.* 2018, Sep.-Oct. №29(5). P. 1050-1056 [doi:10.4103/1319-2442.243953](https://doi.org/10.4103/1319-2442.243953).

179. Vitamin D supplementation is associated with serum uric concentration in patients with prediabetes and hyperuricemia/ H. Nimitphong, S. Saetung, L.O. Chailurkit et al. *J.Clin. Transl. Endocrinol.* 2021. Apr2; 24: 2024.24100255. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100255>

180. Dyslipidemia and kidney stone risk/ F.C. Torricelli, S.K. De, S. Gebreselassie et al. *J. Urol.* 2014. Mar. №191(3). P. 667-72. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.09.022>

181. Hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein cholesterol are associated with increased hazard for urolithiasis/ H.W. Kang, S. K.Lee, W.T. Kim et al. *J Endourol.* 2014, Aug. № 28(8). P. 1001-1005. [DOI: 10.1089/end.2014.0135](https://doi.org/10.1089/end.2014.0135)

182. The gut microbiota as a target to control hyperuricemia pathogenesis: Potential mechanisms and therapeutic strategies/ J. Wang, Y. Chen, H. Zong et al. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2022-№62(14). P. 3979-3989. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1874287>

183. Koka R.M., Huang E., Lieske J.C. Adhesion of uric acid crystals to the surface of renal epithelial cells. *Am J. Physiol. Renal. Physiol.* 2000. №278(6). P. 989-998. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.6.f989>

184. Khan S.R. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic. Kidney disease, metabolic syndrome . *Urol. Res.* 2012. №40(2). P. 95-112. <https://doi.org/10.1007%2Fs00240-011-0448-9>

185. Plasma Xanthine Oxidase Activity Is Predictive of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease, Independently of Uric Acid Levels / B. Gondouin, N. Jaurde-Chiche, M. Sallee et al. *Nephron.* 2015. №131(3). P. 167-174. [doi: 10.1159/000441091](https://doi.org/10.1159/000441091). Epub 2015 Oct 2.

186. Diabetic severity and risk of kidney stone disease / A.E Weinberg, C.J. Patel, G.M. Chertow, J.T. Zeppert. *Eur Urol.* 2014, Jan. №(1). P. 242-247. [DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.026](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.026)

187. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline/ H.A. Tink et al. *Ann Intern Med.* 2013. №158. P. 535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23546565>.

188. Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potential clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases / M. Furnhashi, S. Saitoh, K. Shimamoto, T. Miura. *Clin. Med. Insights. Cardiol.* 2015, Feb. №8 (suppl 3). P. 23 – 33. DOI: 10.4137/CMC.S17067

189. Managing Small Ureteral Stones: A Retrospective Study on Follow – Up, Clinical Outcomes and Cost – Effectiveness of Conservative Management vs Early Surgery / A. Alevizopoulos, D. Zosimas, Z. Piha et al. *Curr. Urol.* 2016, Feb. №9(1). P. 36-43. [doi: 10.1159 / 000442849](https://doi.org/10.1159/000442849). Epub 2016 Feb 10.

190. Ingestion of gingerin inhibits platelet aggregation and essential component of the collagen-stimulated platelet activation pathway in human/ J.P. Hubbard, S. Wolfgram, J.A. Lovegrove, J.M. Libbins. *Ibid.* 2004. №2. P.2135-2145. [DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.01067.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.01067.x)

191. Биофлавоноиды как органопротекторы. Кверцетин. Корвитин. Квертин : / за ред. А.А. Мойбенко. К: Наук. думка. 2012. 273 с. ISBN 978-966-00-1284-4

<http://www.nas.gov.ua/publications/books/SiteBook/Pages/default.aspx?ffn1=ISBN&ffv1=Eg&ffv1=978-966-00-1284-4>.

192. Quercetin decreases oxidative stress, NF-Rappa B activation, and iNOS overexpression in liver of streptozotocin – induced diabetic rats / A.S. Dias et al. *J. Nutr.* 2005, Oct. V.135, Issue 10.P.2299-2304. <https://doi.org/10.1093/jn/135.10.2299>.

193. Boots A.W., Haenen G.R., Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur. J. Pharmacol.* 2008, Mag 13.Vol. 585, Issue 2-3. P. 325-33. <https://doi:10.1016/j.ejphar.2008.03.008.Epub2008Mar18>.

194. Shebeko S.K., Zupanetz I.A. Effects of quercetin and its combinations on health. In: R.R. Watson, R.V. Preedy, S. Zibali (Eds). *Polypheols: mechanism of action in human health and disease: monograph*. London: Academic Press. 2018. P. 373-394. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00027-1>

195. Achmed M.H., Achmed H.T., Khalil A.A. Renal stone disease and obesity: what is important for urologists and nephrologists? *Ren. Fail.* 2012. Vol. 34, Issue 10. P. 1348-1354. <https://doi:10.3109/0886022x.2012.723777> Epub 2012 Sep 26.

196. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent / R.V. Patel et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2018. Vol. 155. P. 889-904. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.053>.

197. Effect of quercetin on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis in rabbits / S. Juzwiak et al. *Pharmacol. Rep.* 2005. Sep. Oct. Vol. 57, Issue 5. P. 64-69. <https://if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2005/5-604.pdf>.

198. Pietta P.J. Flavonoids as antioxidants. *J. Nat. Prod.* 2000. №63. P. 1035-1042. [doi: 10.1021/np9904509](https://doi.org/10.1021/np9904509)

ДОДАТОК А 1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом»
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Білай Сергій Іванович, Довбиш Михайло Афанасійович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Білай С.І. Стан пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз з метаболічним синдромом. Збірник тез з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019 (Запорізький державний медичний університет), м. Запоріжжя, 2019. С. 34. Білай С.І. Вплив квертину на стан ліпідного обміну у хворих уратним нефролітіазом коморбідним з метаболічним синдромом. Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці застосування Для фармацевтичного працівника України. м. Харків, 2019р. Т. 2. С. 241-242.
(імя, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Впровадження за 2021 рік у КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження ²з 15.06.2021 року по 15.12.2021 року
6. Загальна кількість спостережень ³ 50
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): забезпечується підвищення ефективності квертину на тлі традиційної терапії та лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення, та зменшення частоти рецидивів каменютворення у хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом.
8. Зауваження, додатки² немає

«28» 12 2021 р.

Відповідальний за впровадження :
Завідувач урологічним відділенням № 1
КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр
урології і нефрології ім. В.І. Шаповала»
д.мед.н., професор

 Щукін Д.В.

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
3. До акту заповнюються тільки ті показники, на які виліняє впроваджувана розробка.

ДОДАТОК А 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Запорізького державного
медичного університету

Туманський В.О.

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет
3. **Автори розробки:** очний аспірант Білай С.І., професор Довбиш М.А.
4. **Джерело інформації:** Білай С.І., Довбиш М.А. Дослідження функціонального стану нирок та показників метаболічних порушень у хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом. Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип. 3 (152). С. 70-76.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медичний університет, кафедра сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології.
6. **Терміни впровадження:** червень 2021 - січень 2022 р.
7. **Форми впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекції, практичних і семінарських занять).

Завідувач кафедри
кафедра сімейної медицини,
терапії, кардіології та неврології
Запорізького державного
медичного університету,
доктор медичних наук,
професор

Кривенко В.І.

ДОДАТОК А 3



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом»
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Білай Сергій Іванович, Довбиш Михайло Афанасійович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Білай С.І., Довбиш М.А., Міщенко О.М., Довбиш І.М. Стан пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом. Урологія. 2020 (92). Том 24. № 1. С. 11-19.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту, тощо)
4. Впровадження за 2021 рік в ТОВ «ВІТАЦЕНТР»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження ² з 15.06.2021 року по 15.12.2021 року
6. Загальна кількість спостережень ³ 50
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): застосування традиційної терапії та лікарських засобів, які корегують метаболічні процеси, у хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом зменшує екскрецію каменеутворюючих сполук, підвищує рівень інгібіторів кристалізації, покращує ефективність лікування та зменшує частоту рецидивів каменеутворення.
8. Зауваження, додатки ² немає
«10» 12 2021 р.
Відповідальний за впровадження :
завідувач урологічного відділення
ТОВ «ВІТАЦЕНТР»

Кожухар В.В.

(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК А 4


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Запорізька
 обласна клінічна лікарня»
 ЗОР Шинька І.В.
 «28» грудня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

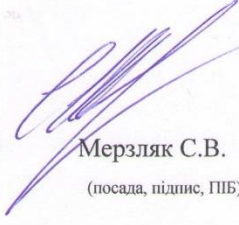
1. «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом»
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Білай Сергій Іванович, Довбиш Михайло Афанасійович
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Bilai S., Dovbysh M. Condition of the processes of lipid peroxidation in patients with uronic nephrolithiasis comorbid metabolic syndrome. Znanstvena misel journal. 2019. Vol. 1. № 34. P. 58-64.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту, тощо)
4. Впроваджено за 2021 рік у КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження ² з 15.06.2021 року по 15.12.2021 року
6. Загальна кількість спостережень ³ 50
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): застосування традиційної терапії та лікарських засобів, які корегують метаболічні процеси, у хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом зменшує екскрецію каменеутворюючих сполук, підвищує рівень інгібіторів кристалізації, покращує ефективність лікування та зменшує частоту рецидивів каменеутворення
8. Зауваження, додатки² немає
 «28» грудня 2021 р.

Відповідальний за впровадження :

кандидат медичних наук,

завідувач урологічного відділення

КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР


 Мерзляк С.В.

(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК А 5



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом»
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Білай Сергій Іванович, Довбиш Михайло Афанасійович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Bilai S. I., Dovbysh M. A. Influence of quertine on the free radical lipid peroxidation in patients with uronephrolitiasis comorbid with metabolic syndrome. Collogurium-jornal. 2021. Vol. 1, № 11(98). P. 4-9.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту, тощо)
4. Впроваджено за 2021 рік в ТОВ «Клініка Мотор Січ»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 15.06.2021 року по 15.12.2021 року
6. Загальна кількість спостережень³ 50
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): забезпечується підвищення ефективності квертину на тлі традиційної терапії та лікарських засобів, які корегують метаболічні порушення, та зменшення частоти рецидивів каменеутворення у хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом.
8. Зауваження, додатки² немає
«ЛС» / А 2021 р.

Відповідальний за впровадження :
завідувач урологічного відділення
ТОВ «Клініка Мотор Січ»

Весельский А.В.
(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК А 6



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом»
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Запорізький державний медичний університет», очний аспірант Білай С.І., професор Довбиш М.А.
3. **Джерело інформації:**
 - Bilai S., Dovbysh M. Possibilities of correction of purin and electrolyte motor exchange in patients with urate nephrolitia comorbid with metabolic syndrome. *International independent scientific jornal*. 2021. Vol. 1. № 25. P. 14-20.
 - Білай С.І., Довбиш М.А. Дослідження функціонального стану нирок та показників метаболічних порушень у хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 3 (152). С. 70-76.
 - Білай С.І. Оцінювання показників якості життя у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний із метаболічним синдромом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т.15, №1 (38). С. 67-71.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра урології та нейрохірургії.
5. **Терміни впровадження:** червень 2021- грудень 2021 р.
6. **Форми впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

Професор кафедри
урології та нейрохірургії
Буковинського державного
медичного університету,
д.мед.н.

Зайцев В.І.

ДОДАТОК А 7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої

освіти з наукової роботи

Вінницького національного

медичного університету

ім. М.І. Пирогова

професор Олег ВЛАСЕНКО



2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом»
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Запорізький державний медичний університет», очний аспірант Білай С.І., професор Довбиш М.А.
3. **Джерело інформації:**
 - Білай С.І., Довбиш М.А. Дослідження функціонального стану нирок та показників метаболічних порушень у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип. 3 (152). С. 70-76.
 - Білай С.І. Оцінювання показників якості життя у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний із метаболічним синдромом. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т.15, №1 (38). С. 67-71.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, курс урології
5. **Терміни впровадження:** червень 2021- лютий 2022 р.
6. **Форми впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять). приведено комплекс діагностики, що допомагає оцінити перебіг хвороби.
7. **Зауважень немає.**

Завідувач курсу урології
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова,
к. мед. н., доцент

Igor БАРАЛІО

ДОДАТОК А 8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Полтавського державного
медичного університету
д.мед.н., професор

І.П. Кайдашев

« 2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет
3. **Автори розробки:** очний аспірант Білай С.І., професор Довбиш М.А.
4. **Джерело інформації:** Білай С.І., Довбиш М.А. Дослідження функціонального стану нирок та показників метаболічних порушень у хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом. Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип. 3 (152). С. 70-76.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Полтавський державний медичний університет, кафедра урології з судовою медициною.
6. **Терміни впровадження:** червень 2021- грудень 2021 р.
7. **Форми впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекції, практичних і семінарських занять).

Завідувач кафедри
урології з судовою медициною
Полтавського державного
медичного університету,
д.мед.н., професор

Л.П. Саричев

ДОДАТОК А 9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
професор Кліщ І.М.

2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом»
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Запорізький державний медичний університет», очний аспірант Білай С.І.
3. **Джерело інформації:**
4. Bilai S.I. Correction of protein oxidative modification with qwertine in patients with uronephrolithiasis comorbid with metabolic syndrom. Фітотерапія. Часопис. 2021. №3. С. 4 - 10.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра хірургії №1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука.
6. **Терміни впровадження:** червень 2021- січень 2022 р.
7. **Форми впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекції, практичних і семінарських занять).

Завідувач кафедри
хірургії №1 з урологією та
малоінвазивною хірургією
імені Л.Я. Ковальчука
Тернопільського національного
медичного університету,
д.мед.н., професор

Доцент, кандидат медичних наук

Беденюк А.Д.

Твердохліб В.В.

ДОДАТОК А 10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»


Ректор Дніпровського державного
медичного університету,
академік НАМН України,
професор Перцева Т.О.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом»
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Запорізький державний медичний університет», очний аспірант Білай С.І., професор Довбиш М.А.
3. **Джерело інформації:** Bilai S, Dovbysh M. Research of the effectiveness of quertin in patients with uratic nephrolithiasis comorbid with metabolic syndrome. *Osterreichisches Multi – Science journal*. 2021, Vol. 1, № 39, P. 27-38.
Білай С.І., Довбиш М.А., Міщенко О.М., Довбиш І.М. Стан пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом. *Урологія*, 2020 (92). Том 24, №1, С. 11-19.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра урології.
5. **Терміни впровадження:** червень 2021- грудень 2021 р.
6. **Форми впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

В.о. завідувача кафедри урології
Дніпровського державного
медичного університету,
канд. мед. н., доцент

 М. Поліон

ДОДАТОК А 11



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»
професор Фуштей І.М.
2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом»
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України «Запорізький державний медичний університет», очний аспірант Білай С.І., професор Довбиш М.А.
3. **Джерело інформації:**
 - Білай С.І., Довбиш М.А. Вплив квертину на функціональний стан нирок та метаболізм при уратному нефролітіазі коморбідному з метаболічним синдромом. Науково-практична конференція «Сучасні методи діагностики та лікування в урології» (22-23 жовтня 2020 р., м. Дніпро). 2020. С. 236.
 - Білай С.І. Дослідження фармакодинамічних ефектів квертину при сечокам'яній хворобі асоційованій з метаболічними розладами. Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. Тернопіль. 2021. С.116.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедра урології.
5. **Терміни впровадження:** червень 2021- грудень 2021 р.
6. **Форми впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекції, практичних і семінарських занять).

Завідувач кафедри урології
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»,
д.мед.н., професор

Люлько О.О.

ДОДАТОК А 12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
 ДЗ «Запорізька медична академія
 післядипломної освіти МОЗ України»
 професор Фуштей І.М.
 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом»
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медичний університет
3. **Автори розробки:** очний аспірант Білай С.І., професор Довбиш М.А.
4. **Джерело інформації:** Білай С.І., Довбиш М.А., Міщенко О.М., Довбиш І.М. Стан пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом. Урологія. 2020 (92). Том 24. № 1. С. 11-19.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедра загальної практики – сімейної медицини, дерматовенерології з курсом психіатрії.
6. **Терміни впровадження:** червень 2021 - січень 2022 р.
7. **Форми впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекції, практичних і семінарських занять).

В.о. завідувача кафедри
 загальної практики – сімейної медицини,
 дерматовенерології з курсом психіатрії
 ДЗ «Запорізька медична академія
 післядипломної освіти МОЗ України»,
 кандидат медичних наук,
 доцент

Кульбачук О.С.

ДОДАТОК А 13



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Вінницька обласна
клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова»
Олександр ЖУПАНОВ

«11» 05 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб удосконалення діагностики та лікування хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом»
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035. Білай Сергій Іванович, Довбиш Михайло Афанасійович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Білай С.І., Довбиш М.А., Міщенко О.М., Довбиш І.М. Стан пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. Урологія. 2020 (92). Том 24. № 1. С. 11-19.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Впровадження за 2022 рік в Клінічний високоспеціалізований урологічний Центр
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження (2): з 15.06.2021 року по 15.02.2022 року
6. Загальна кількість спостережень (3) 50
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): застосування традиційної терапії та лікарських засобів, які корегують метаболічні процеси, у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом зменшує екскрецію каменеутворюючих сполук, підвищує рівень інгібіторів кристалізації, покращує ефективність лікування та зменшує частоту рецидивів каменеутворення.
8. Зауваження, додатки: немає
«16» 05 2022 року.

Відповідальний за впровадження :
завідувач Клінічного високоспеціалізованого
урологічного Центру

Олег КАПШУК

(посадж. підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження
3. До акту зносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Білай С.І., Довбиш М.А. Дослідження функціонального стану нирок та показників метаболічних порушень у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 3 (152). С. 70-76. DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-70-76. (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
2. Білай С.І., Довбиш М.А., Міщенко О.М, Довбиш І.М. Стан пуринового обміну у хворих на уратних нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *Урологія*. 2020. Т.24, №1. С.11-19. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-5279.24.1.2020.199490>. (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).
3. Bilay S.I. Correction of protein oxidative modification with quertine in patients with uronephrolithiasis comorbid with metabolic syndrome. *Фітотерапія. Часопис*. 2021. №3. С. 4-10. DOI:10.33617/2522-9680-2021-3-4.
4. Білай С.І. Використання опитувальника SF-36 в оцінці якості життя у пацієнтів із уратним нефролітіазом, коморбідним з метаболічним синдромом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021. №4. С. 44-50. DOI 10.11603/1811-2471.2021.v.i 4.12797.
5. Білай С.І. Оцінювання показників якості життя у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний із метаболічним синдромом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т.15, №1 (38). С. 67-71. DOI: 10.14739/2409-2932.2022.1.244446.
6. Білай С. І. Вплив біофлавоноїдів на показники пуринового обміну та прекурсорів утворення сечової кислоти при уратному нефролітіазі та метаболічному синдромі. *Фітотерапія. Часопис*. 2022. №1. С. 27-32. DOI: 10.33617/2522-9680-2022-1-27.

7. Білай С.І., Довбиш М.А. Стан процесів перекисного окиснення ліпідів у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *Znanstvena misel journal*. 2019. Vol.1, №34. P. 58-64. (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

8. Білай С.І., Довбиш М.А. Дослідження ефективності квертину у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *Osterreichishes Multiscience Journal*. 2021. Vol.1, №39. P. 27-38. (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

9. Білай С.І., Довбиш М.А. Можливості корекції пуринового та електролітного обміну у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *International independent scientific journal*. 2021. Vol.1, №25. P. 14-20. (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

10. Bilay S.I., Dovbysh M.A. Influence of quertine on the free radical lipid peroxidation in patients with uronephrolithiasis comorbid with metabolic syndrome. *Colloqwiut –journal*. 2021. Vol.1, №11(98). P. 4-9. (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

11. Bilai S.I., Dovbysh M.A., Mishenko O.M., Dovbysh I.M. Effect of quertine on electrolyte metabolism indicators in patients with urate nephrolithiasis comorbid with metabolic syndrome. *Урологія*. 2022. Т.26, №1. С. 27-32. DOI: 10.26641/2307-5279.26.1.2022.260489 (Здобувач проводив відбір пацієнтів, брав участь в обстеженні та лікуванні, здійснював статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

12. Довбиш М.А., Білай С.І. Взаємозв'язок уратного нефролітіазу та абдомінального ожиріння в клінічній практиці. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф.* (14-15 берез. 2019 р.) у 2-х т. Х.: НФаУ, 2019. Т.2. С. 87. (Здобувачем

виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих результатів, написання та оформлення тез).

13. Білай С.І., Довбиш М.А. Гіперурикемія та гіперурикурія у хворих на уратний нефролітіаз при метаболічному синдромі. *Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини*: тези за матеріалами Всеукр. наук.-практ. конф. м. Запоріжжя, 21-22 берез. 2019 р. Запоріжжя, 2019. С. 8-9. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих результатів, написання та оформлення тез).

14. Білай С.І. Стан пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз з метаболічним синдромом. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. С. 34.

15. Білай С.І. Патогенний зв'язок порушень пуринового обміну при уратному нефролітіазі коморбідному з метаболічним синдромом. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації*: тези доп. І наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю (15 трав. 2019 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2019. С. 46.

16. Білай С.І., Довбиш М.А. Досвід медикаментозного лікування пацієнтів з уратним нефролітіазом при метаболічному синдромі. *Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя*: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів присвяченої Дню науки, 23 трав. 2019 р./ Ред. рада Г.Д. Фадєєнко (голова) та ін.; НАМН України та ін. Х., 2019. С. 5. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

17. Білай С.І. Вплив квертину на стан ліпідного обміну у хворих уратним нефролітіазом коморбідним з метаболічним синдромом. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т.2. С. 241-242.

18. Білай С.І. Стан процесів вільнорадикального окислення ліпідів у хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом протягом комплексної терапії. *Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини*: матеріали X Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів з клін. Фармакології, м. Вінниця, 7-8 листоп. 2019 р. Вінниця, 2019. С. 32-34.

19. Білай С.І., Довбиш М.А. Нанотехнології в урології: сучасний стан та перспективи розвитку. *Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині*: матеріали IV Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17 квіт. 2020р., Харків: НФаУ, 2020. С. 15. (Здобувачем виконано аналіз літературних джерел, написання та оформлення тез).

20. Білай С.І., Довбиш М.А. Вплив квертину на функціональний стан нирок та метаболізм при уратному нефролітіазі, коморбідному з метаболічним синдромом. *Сучасні методи діагностики та лікування в урології*: наук.-практ. конф., м. Дніпро, 22-23 жовт. 2020 р., Дніпро, 2020. С. 236. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

21. Білай С.І., Довбиш М.А. Вплив квертину на пуриновий обмін у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. *Ліки –людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів*: матеріали V міжнар. дист. наук.-практ. конф., м. Харків, 2021 р. Харків, 2021. С.238. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

22. Білай С.І. Дослідження фармакодинамічних ефектів квертину при сечокам'яній хворобі, асоційованій з метаболічними розладами. XXV міжнар. мед. конгрес студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 12-14 квіт. 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 116.

23. Білай С.І. Вплив квертину на процеси окисної модифікації білків при уратному нефролітіазі, коморбідному з метаболічним синдромом. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021*: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя, 2021 р. Запоріжжя, 2021. С. 124-125.

24. Білай С.І., Довбиш М.А. Патогенетичні особливості сечокам'яної хвороби, коморбідної з метаболічним синдромом. *Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині*: матеріали V Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23 квіт. 2021 р., Харків, 2021. С. 18 (Здобувачем виконано аналіз літературних джерел, написання та оформлення тез).

25. Білай С.І. Корекція квертином процесів перекисного окиснення ліпідів при уратному нефролітіазі, коморбідного з метаболічним синдромом. *Наукові дослідження та інновації в медицині: Актуальні питання, відкриття та досягнення*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21 трав. 2021р., Харків, 2021. С. 8.

26. Білай С.І., Красько М.П. Роль ксантиноксидази як біомаркера порушень пуринового обміну. *Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину*: матеріали XI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 12-13 листоп. 2021 р., Вінниця, 2021, С. 103-104. (Здобувачем виконано відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

27. Білай С.І. Вплив квертину на показники електролітного складу та екскреції каменеутворюючих сполук хворих на уратний нефролітіаз коморбідного з метаболічним синдромом. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022*: зб. тез доп. Всеукраїнської наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Запоріжжя. 4 лют. 2022 р. Запоріжжя, 2022. С. 27.

28. Білай С.І. Корекція квертином показників інгібіторів кристалізації при уратному нефролітіазі та метаболічному синдромі. *Перший крок в науку 2022*: тези доп. XVIII Наук. конф. студентів та молодих вчених. м. Вінниця, 7-9 квіт. 2022 р. Вінниця, 2022. С. 388-389.

29. Білай С.І. Дослідження біомаркерів пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз, коморбідний з метаболічним синдромом. XVI міжнар. мед. конгрес студентів і молодих вчених, м. Тернопіль, 13-15 квіт. 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 87-88.

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. III Міжнародна науково-практична конференція «Ліки-людини. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Сучасна фармакотерапія захворювань людини та вивчення клінічних ефектів нових лікарських засобів» (14-15.03.2019, м. Харків) – усна доповідь, публікація тез.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини» (21-22.03.2019, м. Запоріжжя) – публікація тез.
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (13-17.05.2019, м. Запоріжжя) – усна доповідь, публікація тез.
4. I Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (15.05.2019, м. Харків) – публікація тез.
5. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (23.05.2019, м. Харків) – усна доповідь, публікація тез.
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (19-20.09.2019, м. Харків) – публікація тез.
7. X Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позиції доказової медицини» (7-8.11.2019, м. Вінниця) – усна доповідь, публікація тез.
8. IV Всеукраїнська науково-практична конференція інтернет-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології і наноматеріали у фармації медицині» (17.04.2020, м. Харків) – публікація тез.

9. Науково-практична конференція «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (22-23.10.2020, м. Дніпро) – публікація тез.
10. V Міжнародна дистанційна науково-практична конференція «Ліки-людини. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (11-12.03.2021, м. Харків) – усна доповідь, публікація тез.
11. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (12-14.04.2021, м. Тернопіль) – усна доповідь, публікація тез.
12. 81 Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2021» on-line (15-16.04.2021, м. Запоріжжя) – усна доповідь, публікація тез.
13. V Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині» (23.04.2021, м. Харків) – публікація тез.
14. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої дню науки «Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення» (21.05.2021, м. Харків) – усна доповідь, публікація тез.
15. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічні протоколи та персоналізована медицина: як знайти золоту середину» (12-13.11.2021, м. Вінниця) – публікація тез.
16. Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» on-line (4.02.2022, м. Запоріжжя) – усна доповідь, публікація тез.
17. XIX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2022» (7-9.04.2022, м. Вінниця) – публікація тез.
18. XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (13-15.04.2022, м. Тернопіль) – публікація тез.

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: БІЛАЙ СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ 2912820592; посада: ЛІКАР-УРОЛОГ;
Належність до Юридичної особи: КП КНП КЛІНІКА СІМЕЙНИЙ ЛІКАР ШИРОКІВСЬКОЇ С/Р;
Код юридичної особи в ЄДР: 02006722;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 248197DDFAB977E50400000FD54BF00F6FCA103;
Видавець кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 11:05 19.05.2023;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)