

Актуальні аспекти метафілактики кальцієвого уролітіазу: практичні рекомендації

Д.М. Ниткін, А.Д. Гапоненко

Білоруська медична академія післядипломної освіти, м. Мінськ

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – поліетіологічне і поліпатогенетичне захворювання. Сучасним завданням лікування СКХ є не тільки елімінація конкременту, але і попередження, і усунення причин, що призвели до його формування. Відсутність комплексного підходу щодо корекції метаболічних порушень призводить до того, що у 7–10% хворих після видалення конкременту виникає рецидив протягом 1 року, у 35% осіб – протягом 5 років і у 50% пацієнтів рецидив фіксується протягом 10 років. Середній термін до виникнення рецидиву у кожного другого хворого становить $8,8 \pm 1,2$ року.

У статті наведено актуальні науково-обґрунтовані дані про можливі варіанти метафілактики різних форм кальцієвого уролітіазу за допомогою використання рекомендацій щодо дієти, зміни способу життя та медикаментозного лікування.

Окрема увага приділяється застосуванню запатентованого німецькою компанією лікарського засобу рослинного походження, що містить екстракти трави золототисячника, кореня любистку лікарського і листя розмарину.

Рекомендації необхідно розробляти індивідуально для кожного пацієнта залежно від віку, хімічної форми уролітіазу, характеру виявлених порушень і супутніх захворювань.

Систематичне проведення метафілактики, чітке й узгоджене наступництво в роботі урологічного стаціонару та поліклініки, прихильність пацієнта до призначеного лікування сприяє істотному зниженню частоти рецидиву каменеутворення.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, кальцієвий уролітіаз, вторинна профілактика, метафілактика, фітотерапія.

Current aspects of metaphylaxis of calcium urolithiasis: practical recommendations

D.M. Nitkin, A.D. Gaponenko

Urolithiasis is a polyetiological and polypathogenetic disease. The modern task of treatment of urolithiasis is not only the elimination of the calculus, but also the prevention and elimination of the causes that led to its formation. The lack of a comprehensive approach to the correction of metabolic disorders leads to the fact that 7–10% of patients after removal of the calculus relapse within 1 year, 35% - within 5 years and 50% of patients relapse within 10 years. The mean time to recurrence in every second patient is 8.8 ± 1.2 years.

The article presents current evidence-based data on possible options for metaphylaxis of various forms of calcium urolithiasis with recommendations on diet, lifestyle changes and drug treatment. Special attention is paid to the use of the patented by German company medicinal product of plant origin, containing extracts of yarrow, lovage root and rosemary leaves.

Systematic metaphylaxis, clear and coordinated succession in the work of the urological hospital and outpatient department, the patient's commitment to the prescribed treatment contributes to a significant reduction in the frequency of recurrence of stone formation.

Keywords: urolithiasis, calcium urolithiasis, secondary prevention, metaphylaxis, phytotherapy.

Актуальные аспекты метафилактики кальциевого уролитиаза: практические рекомендации

Д.М. Ниткин, А.Д. Гапоненко

Мочекаменная болезнь (МКБ) – полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание. Современной задачей лечения МКБ является не только элиминация конкремента, но и предупреждение, и устранение причин, приведших к его формированию. Отсутствие комплексного подхода к коррекции метаболических нарушений приводит к тому, что у 7–10% больных после удаления конкремента возникает рецидив в течение 1 года, у 35% лиц – в течение 5 лет и у 50% пациентов рецидив фиксируют в течение 10 лет. Средний срок до возникновения рецидива у каждого второго больного составляет $8,8 \pm 1,2$ года.

В статье приведены актуальные научно-обоснованные данные о возможных вариантах метафилактики различных форм кальциевого уролитиаза с помощью использования рекомендаций относительно диеты, изменения образа жизни и медикаментозного лечения.

Особое внимание уделяется применению запатентованного немецкой компанией лекарственного средства растительного происхождения, содержащего экстракты травы золототысячника, корня любистка лекарственного и листьев розмарина.

Рекомендации необходимо разрабатывать индивидуально для каждого пациента в зависимости от возраста, химической формы уролитиаза, характера выявленных нарушений и сопутствующих заболеваний.

Систематическое проведение метафилактики, четкая и согласованная преемственность в работе урологического стационара и поликлиники, приверженность пациента к назначенному лечению способствует существенному снижению частоты рецидива камнеобразования.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, кальциевый уролитиаз, вторичная профилактика, метафилактика, фитотерапия.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – поліетіологічне і поліпатогенетичне захворювання. Формування і ріст каменів у сечовивідній системі є результатом ниркового клітинного пошкодження, розладів обміну речовин в організмі, наявності морфологічних аномалій або інфекційно-запального процесу в сечових шляхах. Відповідно до сучасних уявлень, СКХ можна визначити як метаболічний дефект, обумовлений екзогенними або ендогенними причинами, в результаті якого відбувається кристалоутворення в сечі, агрегація окремих кристалів з утворенням частинок кристичного розміру і збільшенням конкременту [5, 7].

На епідеміологічні аспекти захворюваності на СКХ впливають:

- вік,
- стать,

- раса,
- кліматичні і географічні чинники,
- характер харчування,
- гіподинамія,
- професія,
- успадковані генетичні особливості.

Зазначені фактори нерідко призводять до обмінних (метаболічних) порушень, наслідком яких є суперсатурація літогенних субстанцій у сечі, а також недостатня концентрація в сечі інгібіторів кристалізації і формування сечового конкременту. Впровадження в широку клінічну практику високотехнологічних методів діагностики і лікування уролітіазу (УЗД, дистанційна літотрипсія, ендоскопічне контактне дроблення каменів) змінило структуру СКХ, що зменшило кіль-

кість коралоподібних і великих каменів нирок, але не зменшило кількість випадків захворюваності.

Успіх лікувальних технологій викликав зниження інтересу до досліджень в галузі медикаментозної терапії та профілактики СКХ, що, можливо, є ймовірною причиною зростання захворюваності. Однак сучасним завданням лікування СКХ є не тільки елімінація конкременту, але і попередження та усунення причин, що призвели до його формування. Відсутність комплексного підходу щодо корекції метаболічних порушень призводить до того, що у 7–10% хворих після видалення конкременту виникає рецидив протягом року, у 35% осіб – протягом 5 років і у 50% пацієнтів рецидив фіксується протягом 10 років. Середній термін до виникнення рецидиву у кожного другого хворого становить $8,8 \pm 1,2$ року [5, 6].

До 2–3% населення планети страждають від уролітіазу, який найбільш часто вражає людей у найактивніший період їхнього життя – 20–50 років, при цьому чоловіки хворіють в 1,4 разу частіше, ніж жінки (A. Hesse et al., 2003). Це може бути пов'язано як із раннім розвитком вікових порушень андрогенного статусу (вісцеральне ожиріння, метаболічний синдром, віковий андрогенний дефіцит), так і з більш низькими рівнями сечової ексcreції цитрату у чоловіків.

Під час аналізу групи пацієнтів із рецидивами каменів до 1 року після первинного видалення було зафіксовано наявність тих чи інших метаболічних відхилень, що дозволило сформулювати фактори ризику для рецидивного каменеутворення. Наявність цих факторів у пацієнтів, яким мають проводити оперативне лікування, вимагає обов'язкової діагностики метаболічних порушень, відповідної терапії і спостереження. У хворих, які отримували корекцію метаболічних порушень, рецидив спостерігався лише у 15% протягом 10 років із поодинокими нирковими каменями і у 30% із первинно множинними каменями. За даними інших авторів, рецидив зафіксовано у 34% хворих протягом 10 років при медикаментозній корекції й у 61% хворих при дотриманні тільки дієтичних рекомендацій. Результати цих досліджень свідчать про важливість корекції метаболічних порушень у метафілактиці нефролітіазу [15].

Рациональна селективна метафілактика СКХ, заснована на діагностиці метаболічних порушень і спрямована на нормалізацію біохімічних показників у сечі, є, на думку всіх авторів, найбільш ефективною і безпечною. Корекція метаболічних порушень при СКХ дозволяє досягти ремісії у 70–91% хворих після оперативного лікування та знизити інтенсивність процесів каменеутворення у 88–100% пацієнтів. Різноманіття методів корекції метаболічних порушень при нефролітіазі вимагає їхньої систематизації і розроблення єдиної диференційованої схеми для практичного використання у хворих після оперативного лікування [5, 6, 15].

Згідно з мінералогічною класифікацією, всі сечові камені розподіляються на кальцієві та некальцієві. Кальцієві камені – оксалат кальцію (моногідрат (вевеліт), дигідрат (ведделіт), фосфат кальцію (брушит, апатит), карбонат кальцію – є найбільш частим різновидом і за різними даними становлять від 50% до 80% усіх сечових каменів. З огляду на важливість і значну поширеність кальцієвих каменів, принципи метафілактики даного типу уролітіазу набувають особливої практичної значущості [5, 15].

Метафілактика кальцієвих каменів спрямована на зниження концентрації літогенних факторів (кальцію, оксалату, сечової кислоти, фосфату), підвищення концентрації інгібіторів каменеутворення (магнію, цитрату), а також створення умов для нормалізації фізико-хімічних характеристик сечі (зміна кислотності, осмолярності та протеолітичної активності сечі тощо). Для досягнення мети може знадобитися як зміна дієти, так і вживання відповідних лікарських засобів та фітопрепаратів [5–7].

Водне навантаження і модифікація дієти. З точки зору дієти може бути корисним збільшення споживання рідини, каль-

цію, калію з їжею. Крім того, зменшення споживання оксалатів, тваринного білка, сахарози, фруктози, натрію, препаратів вітаміну С і кальцію (на відміну від дієтичного кальцію в складі продуктів харчування) може знизити ризик утворення каменів. Роль споживання вітаміну D у рецидивуючому каменеутворенні залишається неясною, хоча одне дослідження продемонструвало, що профілактичні рівні споживання вітаміну D з їжею і добавками не були пов'язані з високим ризиком виникнення каменів у нирках. Водночас підвищений рівень вітаміну D є фактором ризику каменеутворення [8, 9, 13, 17].

Збільшення споживання рідини. Збільшення споживання рідини протягом дня підвищує швидкість руху сечі по сечовій системі і знижує концентрацію розчинених у ній субстанцій, що перешкоджає каменеутворенню. Відзначено, що у пацієнтів без рецидиву об'єм сечі на тлі водного навантаження збільшувався на 320 мл/добу більше, ніж у пацієнтів із рецидивами уролітіазу. При цьому навіть невелике збільшення споживання рідини може знизити ризик утворення нових каменів.

Рекомендоване середнє значення норми добового діурезу для хворих на СКХ за результатами наших досліджень становило 1914 мл. З огляду на те, що добовий діурез у нормальних умовах становить 75–85% від спожитої рідини, рекомендований обсяг водного навантаження для хворого на СКХ має становити як мінімум 2252–2552 мл рідини на добу. Цю кількість рідини повинно бути розподілено рівномірно протягом дня [6].

Зменшення споживання тваринного білка. Несприятливі зміни в ексcreції кальцію і цитрату із сечею можуть бути викликані високобілковою дієтою, оскільки метаболізм сірковмісних амінокислот збільшує щоденне кислотне навантаження за рахунок утворення сірчаної кислоти. Немолочний тваринний білок з надмірною кількістю ймовірністю викликає цей ефект, ніж рослинний білок, оскільки він має більш високий вміст сірки і, отже, генерує більше кислоти [12].

Збільшення споживання фруктів і овочів. Відомо, що продукти, багаті на калій, особливо фрукти та овочі, корисні. Збільшення споживання фруктів і овочів, незалежно від добової кількості сечі, може знизити ризик утворення каменів з оксалату кальцію, особливо у пацієнтів, які самостійно обрали дієту з низьким вмістом фруктів і овочів. Ця перевага насамперед є результатом збільшення ексcreції цитрату. Обсерваційні дослідження незмінно вказують на суттєво нижчий ризик утворення каменів у людей, які дотримуються дієти, багаті калієм [8, 9, 17].

Обмеження споживання продуктів, багатих на оксалати. Слід уникати деяких продуктів харчування, які містять дуже велику кількість оксалатів (наприклад, шпинат, ревіль, салат). Крім того, деякі горіхи і боби також містять багато оксалатів, їх споживання слід обмежити (наприклад, арахіс, кеш'ю і мигдаль).

Однак мало доказів того, що дієта з низьким вмістом оксалатів знижує ризик утворення каменів. У проспективних обсерваційних дослідженнях за участю людей, у яких ніколи не діагностували камені, більш високий рівень оксалатів у раціоні незначно збільшував ризик виникнення каменів у чоловіків і жінок похилого віку; у жінок молодого віку асоціації не було [18].

Обмеження споживання натрію. Кальцій пасивно реабсорбується в проксимальних канальцях у межах сприятливого градієнта концентрації, створюваного реабсорбцією натрію і води.

Отже, дієта з низьким вмістом натрію (від 80 до 100 мг-екв/день) може посилити проксимальну реабсорбцію натрію і кальцію, що призведе до зниження ексcreції кальцію. Пацієнтам слід рекомендувати обмеження споживання кухонної солі до 4–5 г/день.

Обмеження споживання сахарози і фруктози. Споживання сахарози збільшує вміст кальцію в сечі незалежно

від споживання кальцію, існує взаємозв'язок із підвищеним ризиком утворення каменів. Споживання фруктози також пов'язано з підвищеним ризиком каменеутворення.

Споживання кальцію. Підвищений вміст кальцію в сечі є звичайним явищем у каменеутворенні, але обмеження споживання кальцію з їжею зазвичай не рекомендується, якщо воно не є надмірним (більше 1500 мг/день). Хоча екскреція кальцію із сечею може знижуватися при обмеженні його вживання, зменшення вільного кальцію в кишечнику може призвести до збільшення абсорбції оксалатів з їжею і посилення виведення оксалатів через зниження зв'язування оксалату кальцієм у просвіті кишечника. Чистим ефектом цього може бути перенасичення сечі оксалатом кальцію і підвищення схильності до каменеутворення.

Крім збільшення ризику каменеутворення, дієта з низьким вмістом кальцію може мати ще один небажаний ефект у пацієнтів з ідіопатичною гіперкальціурією, а саме – розвиток негативного балансу кальцію. Ця додаткова втрата кальцію може погіршити і без того знижену щільність кісткової тканини у деяких пацієнтів та спричинити ускладнення, яке може бути пов'язане з посиленням резорбції кісткової тканини [9, 17].

Медикаментозна терапія. Медикаментозна терапія показана, якщо СКХ залишається активною (про це свідчить утворення нових каменів, збільшення в розмірах старих каменів або відходження піску) або якщо хімічний склад сечі не нормалізується, незважаючи на спроби зміни дієти протягом від 3 до 6 міс. Умовно, всю терапію можна розподілити на **диференційовану** (специфічну, спрямовану на усунення конкретного обмінного порушення у даного пацієнта) і **неспецифічну** (спрямовану на усунення універсальних чинників літогенезу).

Неспецифічна метафілактика, що застосовується незалежно від типу конкрементів, включає в себе посилення питного режиму і фітотерапію. Найбільш об'єктивним критерієм адекватності досягнення оптимального водного режиму є щільність сечі, яка у хворих на СКХ має бути не вище 1015 гр/л.

Фітотерапія і метафілактика уролітіазу. Важливу роль у лікуванні пацієнтів із СКХ відіграють лікарські рослини, які мають низьку безсумнівних переваг, таких, як відсутність побічних ефектів, можливість періодизації призначень і висока ефективність. Рослинні препарати відіграють специфічну роль у консервативному лікуванні інфекції сечових шляхів і активності ниркового запалення, а також профілактиці сольових діатезів. Лікарські рослини протягом багатьох століть застосовують для лікування захворювань нирок, при цьому основна терапевтична стратегія – це поліпшення уродинаміки і зниження сатурації літогенних субстанцій. Однак до сучасної фітотерапії ставлять високі вимоги. Необхідні повноцінні лікарські засоби, стандартизовані за активними інгредієнтами, виготовлені за високими технологіями із застосуванням спеціальних методів вирощування рослин, збору, переробки, виробництва, з багатоступеневим контролем якості, а також доведеними в дослідженнях клінічною ефективністю і безпекою.

Зазначеним вимогам повністю відповідає лікарський засіб рослинного походження Канефрон® Н («Біонорика СЕ», Німеччина), який надійно увійшов у клінічну практику уролога. До складу препарату входять екстракти з трави золототисячника (*Centaurei herba*), кореня любистку лікарського (*Levisticum radix*) і листя розмарину (*Rosmarini folia*). Активними речовинами зазначених рослин є фенолкарбонові кислоти, ефірні олії, гіркоти, флавіноїди, розмаринова кислота і флавоноїди.

Ефекти препарату Канефрон® Н знайшли своє підтвердження в численних дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. Компоненти препарату мають доведену сечогінну, спазмолітичну, протизапальну, антибактеріальну, антиоксидантну, нефропротекторну дію.

Спазмолітичний ефект обумовлений ефірними оліями і флавіноїдами любистку, гіркотою і фенолкарбоновими кислотами золототисячника, розмариновою олією листя розмарину внаслідок купірування контрактильної активності міоцитів сечових шляхів і вазодилатації ниркових артерій. Протизапальна дія препарату пов'язана з розмариновою кислотою через інгібіцію ліпоксигенази і зниження синтезу лейкотрієнів. Антимікробний ефект забезпечений за рахунок глікозидів свертгамарину, сверозиду, гентіопікрозиду золототисячника. Сечогінна активність спостерігається завдяки ефірним оліям любистку, які через вазодилатацію приносять артеріол клубочків, підвищення ниркової фільтрації, вплив на каналцеву реабсорбцію, а також пряме підвищення осмотичного тиску в ниркових каналцях фенолкарбоновими кислотами. Нефропротекторна дія обумовлена зменшенням проникності клубочкового апарату, що викликає антипротеїнурічний ефект. Антиоксидантний ефект пов'язаний із впливом на продукцію активних форм кисню.

Застосування препарату Канефрон® Н важливо як для літокінетичної терапії уролітіазу (Себан Э., 2012, Давидов М.И., 2015) [3, 10], так і для метафілактики. Результати низки досліджень продемонстрували позитивний терапевтичний вплив Канефрону Н під час профілактики рецидивного каменеутворення (Черненко В.В., 2005), метафілактики уратного уролітіазу (Костев Ф.И., 2018), а також на нирковий ризик каменеутворення (Гайбуллаев А.А., 2013). При цьому принципове значення з позиції метафілактики СКХ відіграють такі ефекти [1, 2, 4, 6, 7]:

- 1) зниження сатурації сечі кристалотворюючими субстанціями (зменшення оксалурії на 19,5% через 1 міс терапії, урікурії – на 15% через 3 міс і на 36% – через 6 міс терапії);
- 2) нормалізація екскреції магнію як одного з основних природних інгібіторів кристалізації (підвищення концентрації іонів магнію в сечі на 19,8% через 1 міс лікування);
- 3) протидія вторинних факторів каменеутворення (протимікробний ефект щодо широкого спектра уропатогенів, підвищення добового діурезу в середньому на 33,8% в умовах підтримання оптимального водного режиму, підтримання рН сечі у фізіологічно оптимальних межах 6,2–6,4 при тривалому застосуванні);
- 4) зниження активності сечового каменеутворення при вивченні феномена патологічної кристалізації (Гресь А.А., Воцула В.И., 2006, Ниткин Д.М., 2006).

Описані ефекти і доказова база дозволяють застосовувати Канефрон® Н у неспецифічній і специфічній метафілактиці СКХ. Стандартна рекомендована схема для вторинної медичної профілактики уролітіазу включає вживання препарату всередину по 50 крапель (або 2 таблетки) 3 рази на добу протягом 3 міс кожні півроку.

Диференційована (специфічна) медикаментозна терапія є головним компонентом специфічної метафілактики за наявності факторів ризику і спрямована на зниження сечової екскреції основних літогенних субстанцій [11, 14–17].

Гіперкальціурія (4 мг/кг/добу). Слід зазначити, що у 30–60% пацієнтів із кальцієвим нефролітіазом діагностують гіперкальціурію при нормальному рівні кальцію в сироватці крові. Цей стан називають ідіопатичною гіперкальціурією, він становить найбільший інтерес під час вивчення уролітіазу. Ідіопатичну гіперкальціурію діагностують у 5–10% здорових осіб і у 50% хворих на СКХ. Деякі автори вказують на спадковий характер ідіопатичної гіперкальціурії, для якої характерний аутосомно-домінантний шлях спадкування.

Етіологічно розрізняють три типи гіперкальціурії:

1. Інтестинальний (абсорбтивний) тип – підвищення абсорбції кальцію з кишечника.
2. Нирковий тип – зменшення реабсорбції кальцію нирковими каналцями.

3. Резорбтивний тип – посилена демінералізація кісткової тканини.

Абсорбтивна гіперкальціурія

Абсорбтивна гіперкальціурія є одним з найбільш частих типів метаболічних порушень при кальцієвому уролітіазі. Цю метаболічну аномалію діагностують у 50–60% пацієнтів із каменями з кальцію оксалату. Вивчення абсорбтивної гіперкальціурії виявило у цих хворих посилення інтестинальної відповіді на вітамін D і його метаболіти, наслідком чого є підвищена абсорбція кальцію, підвищення його рівня в сироватці крові, порушення паратиреоїдної функції і, як результат, підвищення сечової екскреції кальцію.

Понад 50% пацієнтів з абсорбтивною гіперкальціурією мають підвищений рівень 1,25-дигідроксикальціферолу (вітамін D₃). Розрізняють три типи абсорбтивної гіперкальціурії:

- *перший тип* – гіперабсорбція кальцію інтестинальним епітелієм відбувається незалежно від рівня вмісту кальцію в їжі;
- *другий тип* – характерна гіперабсорбція кальцію інтестинальним епітелієм при дієті з високим вмістом кальцію;
- *третій тип* – посилення абсорбції кальцію з кишечника при низькому рівні фосфору в сироватці крові, стимуляція синтезу вітаміну D₃.

Одним із прикладів абсорбтивної гіперкальціурії може бути гіперкальціємія при саркоїдозі та інших гранулематозних захворюваннях. Етіологічно важливим фактором каменеутворення при саркоїдозі є продукція саркоїдозної гранулеми 1,25-дигідроксикальціферолу (вітаміну D₃). Це призводить до збільшення абсорбції кальцію з кишечника, гіперкальціємії та гіперкальціурії.

Ниркова гіперкальціурія

В основі ниркової гіперкальціурії лежить порушення процесів реабсорбції кальцію нирковими канальцями. Точна причина ниркового витоку кальцію невідома, проте очевидна неспроможність проксимальних канальців регулювати рівень кальцію (зустрічається приблизно у 10% пацієнтів із СКХ). Втрата кальцію із сечею зумовлює зниження його рівня в сироватці крові, що призводить до підвищення вироблення паратгормону (вторинний гіперпаратиреоз), збільшення синтезу вітаміну D₃ і посилення резорбції кальцію з кісткової тканини.

Резорбтивна гіперкальціурія

Резорбтивна гіперкальціурія є результатом демінералізації кісткової тканини. Найчастіше цей тип гіперкальціурії зустрічається при гіперпаратиреозі. Кістка – це динамічне депо кальцію, фосфору, магнію та інших елементів, необхідних для підтримання гомеостазу в мінеральному обміні. До 99%

кальцію і 66% сумарного вмісту фосфору міститься в кістковій тканині у вигляді фосфорно-кальцієвих сполук.

Фосфорно-кальцієвий гомеостаз здійснюється трьома гормонами:

- паратгормоном,
- кальцитоніном,
- вітаміном D.

Паратгормон секретується у вигляді поліпептиду, що містить 84 амінокислот, впливає на активність остеокластів, призводить до розчинення кристалів гідроксиапатиту зі збільшенням виходу кальцію і фосфору у кров. Крім того, паратгормон посилює реабсорбцію кальцію і зменшує реабсорбцію фосфору нирковими канальцями, приводячи до фосфатурії, активізує синтез 1,25-дигідроксикальціферолу, підвищує активність ниркового циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ).

Розрізняють *первинний гіперпаратиреоз*, причиною якого є пухлини (аденома, карцинома) паращитоподібних залоз або їхня гіперплазія, *вторинний гіперпаратиреоз*, коли спостерігається вторинна гіперплазія паращитоподібних залоз на тлі тривалої гіпокальціємії або гіперфосфатемії, і *третинний гіперпаратиреоз*, коли розвивається аденома паращитоподібної залози при тривало існуючому вторинному.

У 83,3% хворих на гіперпаратиреоз у лабораторних аналізах діагностується гіперкальціурія, у 23,4% – гіперфосфатурія. Проє тільки у 65% пацієнтів із гіперпаратиреозом фіксують камені в сечових шляхах. Гіперпаратиреоз може бути запідозрений у пацієнтів із СКХ, у яких рівень кальцію в крові наближається до верхньої межі нормальних значень або знаходиться вище її.

Паратгормон необхідно визначати у всіх пацієнтів з уролітіазом за наявності в сироватці крові загального кальцію > 2,5 ммоль/л і збільшенні хлор-фосфорного індексу > 33. Цій категорії пацієнтів рекомендовано: триразове визначення паратгормону в сироватці крові, дослідження рівня вітаміну D₃, візуалізація паращитоподібних залоз і сцинтиграфія.

Для визначення типу гіперкальціурії важливим є метод диференціальної діагностики. З цієї метою використовується навантажувальна проба з глюконатом кальцію. Перед її виконанням пацієнт протягом доби повинен перебувати на безмолочній дієті, водночас останнє вживання їжі повинно бути у 18:00, перед сном у 20:00 та 23:00 необхідно випити по 300 мл рідини. Після ранкового сечовипускання у 7:00 пацієнт випиває ще 300 мл рідини, перед сніданком сечу збирають для дослідження (проба № 1). Під час сніданку у 9:00 пацієнт приймає всередину глюконат кальцію в дозі 1 г, після чого протягом 4 год збирає сечу в окрему ємність (проба № 2). В обох пробах сечі досліджується кількісний вміст кальцію і креатиніну, розраховується їхнє співвідношення:

$$\text{кальцій (ммоль/л)} / \text{креатинін (ммоль/л)}$$

Інтерпретація результатів тесту з кальцієвим навантаженням

Показник	До навантаження	Після навантаження
Норма: - чоловіки - жінки	< 0,36 < 0,31	< 0,55 < 0,55
Абсорбтивна гіперкальціурія: - чоловіки - жінки	< 0,36 < 0,31	> 0,55 > 0,55
Резорбтивна гіперкальціурія: - чоловіки - жінки	> 0,36 > 0,31	> 0,55 > 0,55
Ниркова гіперкальціурія: - чоловіки - жінки	> 0,36 > 0,31	> 0,55 > 0,55

У таблиці представлено результати, отримані у пацієнтів із СКХ.

Пацієнти з резорбтивним типом гіперкальціурії, на відміну від ниркового, демонструють високі значення сироваткового кальцію, що є диференціальним діагностичним критерієм між ними.

Пацієнти з ідіопатичною гіперкальціурією повинні лікуватися за допомогою дієти з нормальним вмістом кальцію (не менше 500 мг і не більше 1000 мг на добу), низьким вмістом тваринного білка (не більше 1 г на 1 кг маси тіла пацієнта на добу), низьким вмістом солі. Додатково рекомендований тіазидний діуретик (гідрохлортіазид 25 мг на добу або хлорталідон 12,5–25 мг на добу). Якщо добова екскреція кальцію не може бути знижена нижче 5 ммоль шляхом зазначених заходів, то додатково призначають медикаментозне лікування у вигляді алкалізації сечі – калію цитрат у дозі 9–12 г (27–36 ммоль цитрату) щодня, причому 6 г (18 ммоль) цитрату слід призначати на вечірнє приймання.

При нирковій гіперкальціурії, якщо добова екскреція кальцію перевищує 8 ммоль, медикаментозна терапія тіазидами є обов'язковою, що дозволяє знизити виведення кальцію на 50%. При цьому сумарний клінічний ефект зводиться до зниження рецидивного каменеутворення на 90%.

Залежно від типу гіперкальціурії рекомендуються такі лікарські засоби:

Абсорбтивний тип гіперкальціурії:

1. Діуретики. Гідрохлортіазид 25 мг на добу протягом 2,5–3 міс кожні півроку. Тіазиди справляють пряму дію на кальцеві канали епітелію дистальних каналців нефронів, що призводить до посилення реабсорбції кальцію і секреції натрію. Крім того, на тлі вживання тіазидів зменшується всмоктування кальцію з кишечника, підвищується сечова екскреція магнію і цинку, збільшується добовий діурез.
2. Ортофосфати. Цю групу препаратів використовують як другу лінію терапії або у разі непереносимості тіазидів. Призначається нейтральний ортофосфат калію по 1 г у 150 мл води 3–4 рази на добу. Він зменшує продукцію 1,25-дигідроксикальціферолу, що призводить до зниження всмоктування кальцію з кишечника.
3. Препарати магнію (магнію цитрат, магнію оксид, магнію гідроксид) у дозі 200–400 мг на добу (8,25–16,5 ммоль на добу). Магній є інгібітором кристалізації і агрегації оксалату кальцію і комплексором оксалату в сечі.
4. Алкалізуючі цитратні суміші. Суміші, що містять у різних пропорціях цитрат натрію, цитрат калію, цитрат магнію. Їх приймають в індивідуально адаптованій дозі під контролем рН сечі в межах 6,2–7,0 протягом 2,5–3 міс кожні півроку. Цитрат є комплексором кальцію в сечі, знижує сатурацію оксалату і фосфату кальцію, сечової кислоти, є інгібітором кристалізації і агрегації.

Нирковий тип гіперкальціурії:

1. Діуретики. Гідрохлортіазид 25 мг на добу протягом 2,5–3 міс кожні півроку.
2. Препарати етідронової кислоти в добовій дозі 10 мг на 1 кг маси тіла протягом 2,5–3 міс кожні півроку.
3. Препарати магнію (магнію цитрат, магнію оксид, магнію гідроксид) у дозі 200–400 мг на добу (8,25–16,5 ммоль на добу).
4. Алкалізуючі цитратні суміші. Суміші, що містять в різних пропорціях цитрат натрію, цитрат калію, цитрат магнію. Їх приймають в індивідуально адаптованій дозі під контролем рН сечі в межах 6,2–7,0 протягом 2,5–3 міс кожні півроку.

Резорбтивний тип гіперкальціурії:

1. Препарати, що містять кальцитонін 50 МО підшкірно або внутрішньом'язово 3 рази на тиждень протягом 1 міс кожні півроку.

2. Препарати групи амінобіфосфонатів. Алендронат натрію 10 мг на добу або 70 мг на тиждень протягом 2 тиж кожні півроку. Препарати клодронової кислоти 0,4 по 1–2 капсули 2 рази на добу протягом 10 днів. Препарати етідронової кислоти в добовій дозі 10 мг на 1 кг маси тіла протягом 2,5–3 міс кожні півроку. Ця група препаратів ефективно знижує активність остеокластів і пов'язує гідроксипатит у кістковій тканині.

Пацієнтам, у яких діагностовано первинний гіперпаратиреоз, рекомендовано видалення аденоми паращитоподібних залоз. Після оперативного лікування ремісія щодо нефролітазу спостерігається у 90–100% пацієнтів.

В якості довгострокової фітотерапії для всіх пацієнтів із гіперкальціурією рекомендовано лікарський засіб рослинного походження Канефрон® Н всередину по 50 крапель (або 2 таблетки) 3 рази на добу протягом 3 міс кожні півроку.

Гіперурикурія (> 4 ммоль/добу). Ниркова екскреція сечової кислоти розглядається як фактор ризику утворення кальцієво-оксалатних каменів. Підвищення концентрації сечової кислоти в сечі призводить до зниження розчинності кальцію оксалату і може асоціюватися зі зниженням інгібіторної активності глікозаміногліканів. Якщо екскреція сечової кислоти не може бути знижена нижче 4 ммоль на добу при обмеженні продуктів, багатих пуринами, слід проводити медикаментозну терапію.

Алопуринол призначають у дозі 100–300 мг на добу, якщо рівень сироваткової сечової кислоти становить понад 380 мкмоль/л, а рівень сечової кислоти в сечі – понад 4 ммоль/добу. Алопуринол у дозі 100 мг на добу призначають, якщо підвищення сечової кислоти в сечі становить понад 4 ммоль на добу з нормальним рівнем сироваткової сечової кислоти.

Альтернативним препаратом замість алопуринолу може бути фебуксостат, який призначають у дозі 80–120 мг один раз на добу.

У клінічних дослідженнях Канефрон® Н продемонстрував зниження екскреції сечової кислоти, тому для цієї категорії пацієнтів його можна застосовувати в якості довгострокової фітотерапії всередину по 50 крапель (або 2 таблетки) 3 рази на добу протягом 3 міс кожні півроку.

Гіпоцитратурія (чоловіки < 1,7 ммоль/добу, жінки < 1,9 ммоль/добу). Підвищення сечової екскреції цитрату нерідко є метою метафілактичних рекомендацій, оскільки цитрат є комплексором кальцію. Він утворює погано дисоційований, але розчинний комплекс із кальцієм, тим самим зменшуючи кількість кальцію, доступного для зв'язування з оксалатом або фосфатом. Виведення цитрату може бути посилено алкалізацією шляхом щоденного застосування від 30 до 80 мг-екв цитрату калію або бікарбонату калію.

Цитрати формують розчинний комплекс із кальцієм переважно при високих рівнях рН сечі. При низькому рівні екскреції цитрату формуються кристали кальцію оксалату. Особливо низький рівень цитрату може спостерігатися в сечі вночі та рано-вранці в результаті нормальних циркадних ритмів. Одночасний низький рівень рН спричинює збільшення ризику утворення каменів із кальцію оксалату.

Алкалізуючі цитратні суміші, що містять в різних пропорціях цитрат натрію, цитрат калію, цитрат магнію, приймають в індивідуально адаптованій дозі під контролем рН сечі в межах 6,2–7,0 протягом 2,5–3 міс кожні півроку. Ци-

трат пов'язує в комплексні сполуки кальцій в сечі, знижує сатурацію оксалату і фосфату кальцію, сечової кислоти, є інгібітором кристалізації й агрегації.

Гіпероксалурія (> 0,5 ммоль/добу у дорослих). Високий рівень оксалату в сечі може бути результатом дієти з високим вмістом оксалату або речовин, які можуть бути перетворені в оксалат (наприклад, додавання високих доз вітаміну С), і/або через підвищену абсорбцію оксалату з їжею в травному тракті (кишкова гіпероксалурія).

Кишкова гіпероксалурія. Лікування кишкової гіпероксалурії направлене на зменшення всмоктування оксалатів у кишечнику. Початковий режим складається з рясного споживання рідини, калію лужної солі для корекції метаболічного ацидозу, якщо він присутній, і перорального вживання карбонату або цитрату кальцію (від 1 до 4 г/день) під час їжі для зв'язування оксалату в просвіті кишечника.

Терапевтичні можливості:

1. Препарати кальцію (у формі солей) у дозі 500 мг на добу або більше (вживати разом із м'ясом). Під час проведення цього виду лікування необхідний моніторинг кальцію в сечі. Для пацієнтів із низькою екскрецією кальцію: дієта і мінеральна вода, багата кальцієм або солями кальцію;
2. Препарати магнію. Лікарські засоби – магнію цитрат, магнію оксид, магнію гідроксид у дозі 200–400 мг/день.
3. Лікування синдрому мальабсорбції, за якого в кишечнику зберігається велика кількість неабсорбованих жирних кислот, що зв'язують кальцій.
4. Канефрон® Н всередину по 50 крапель (або 2 таблетки) 3 рази на добу протягом 3 міс кожні півроку.

Первинна гіпероксалурія. Збільшення продукції оксалату понад 1 ммоль/добу у дорослих: тип 1 і тип 2. Лікування цих пацієнтів слід проводити в спеціалізованих центрах, які мають досвід роботи з лікування цього захворювання.

Терапевтичні можливості:

1. Піридоксин (вітамін В₆) у дозі 100–300 мг на добу протягом року (при регулярному контролі щавлевої кислоти в сечі). Якщо немає ефекту після року терапії, то лікування слід припинити. Якщо лікування ефективно, то слід підтримувати цю дозу або збільшити її до 1 г на добу.
2. Препарати магнію. Магній формує розчинні комплекси з оксалатом і є терапевтичною альтернативою цитратним сумішам. Магнієву сіль аспарагінової кислоти призначають по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 2,5–3 міс кожні півроку.
3. Алкалізуючі цитратні суміші. Суміші, що містять в різних пропорціях цитрат натрію, цитрат калію, цитрат магнію, приймають в індивідуально адаптованій дозі під контролем рН сечі в межах 6,2–7,0 протягом 2,5–3 міс кожні півроку.

4. Канефрон® Н всередину по 50 крапель (або 2 таблетки) 3 рази на добу протягом 3 міс кожні півроку.

Вторинна гіпероксалурія. Розвивається після застосування дієти, багаті оксалатами, або через вживання речовин, які внаслідок метаболізму перетворюються в оксалат: аскорбінова кислота (більше 4–5 г на добу), метоксилфлуран, етиленгліколь.

Терапевтичні можливості:

1. Препарати кальцію (у пацієнтів із низькою екскрецією кальцію: дієта і мінеральна вода, багата кальцієм або солями кальцію). Лікарський засіб: кальцій (у формі солей)

у дозі 500 мг на добу або більше (вживати разом із м'ясом). Під час проведення цього виду лікування необхідний моніторинг кальцію в сечі.

2. Препарати магнію. Лікарські засоби магнію цитрат, магнію оксид, магнію гідроксид, магнієву сіль аспарагінової кислоти призначають по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 2,5–3 міс кожні півроку.

3. Лікування синдрому мальабсорбції слід проводити спільно з гастроентерологами.

4. Канефрон® Н всередину по 50 крапель (або 2 таблетки) 3 рази на добу протягом 3 міс кожні півроку.

Камені з кальцію фосфату. Камені з кальцію фосфату ростуть дуже швидко. Нерідко до моменту встановлення діагнозу цей тип каменів досягає великих розмірів і самостійне відходження неможливе. Першим етапом лікування є видалення каменя. Нерідко цей тип каменів асоційований з нирковим каналцевим ацидозом. З огляду на високий ризик рецидиву, пацієнти з такими каменями потребують диспансерного спостереження.

Терапевтичні можливості:

1. При лужній сечі необхідно проводити ацидифікацію сечі. Досягається це призначенням L-метіоніну залежно від рівня рН сечі по 500 мг 3–6 разів на день або амонію хлориду залежно від рівня рН сечі 200–500 мг на добу за три прийоми протягом 2,5–3 міс кожні півроку.

2. При екскреції фосфатів понад 35 ммоль на добу призначається гідроксид алюмінію до 3,5 г/день за 2–3 прийоми. Гідроксид алюмінію пригнічує абсорбцію фосфату в кишечнику шляхом формування нерозчинного фосфату алюмінію.

3. При добовій екскреції кальцію більше 8 ммоль призначається гідрохлортиазид 25 мг на добу (з повільним збільшенням дози під контролем екскреції кальцію). Призначення гіпотіазиду показано в разі каменів із брушиту та у пацієнтів з явно вираженою гіперкальціурією (необхідно враховувати побічні ефекти препарату).

Камені з брушиту в більшості випадків є мономінералами і мають високий ризик рецидиву. У цьому випадку необхідно виключити обструкцію сечовивідного тракту і приділити особливу увагу ділюції сечі. Це досягається вживанням великої кількості рідини під контролем щільності сечі. Необхідно домогтися діурезу принаймні 2,0–2,5 л на добу. Для цього необхідно рівномірно протягом доби споживати 2,5–3,0 л рідини. Рекоменується вироблення звички вживання рідини перед кожним сечовипусканням і перед нічним сном.

Сприятливий терапевтичний фон для метафілактики цього типу уролітіазу створюється шляхом фітотерапії: Канефрон® Н всередину по 50 крапель (або 2 таблетки) 3 рази на добу протягом 3 міс кожні півроку.

ВИСНОВКИ

Вектори метафілактики кальцієвого каменеутворення повинні бути спрямовані на корекцію метаболічних порушень каменеутворюючих субстанцій у крові та сечі, санацію сечовивідних шляхів і нормалізацію рівня рН сечі. Рекомендації потрібно розробляти індивідуально для кожного пацієнта залежно від віку, хімічної форми уролітіазу, характеру виявлених порушень і супутніх захворювань.

Систематичне проведення метафілактики, чітке й узгоджене наступництво в роботі поліклініки та урологічного стаціонару, прихильність пацієнта до призначеного лікування сприяє істотному зниженню частоти рецидиву каменеутворення.

Відомості про авторів

Ніткін Дмитро Михайлович – Кафедра урології та нефрології Білоруської медичної академії післядипломної освіти, 220013, м. Мінськ, вул. П. Бровки, 3, корпус 3; тел.: +37529-616-20-56. *E-mail: nitkin@tut.by*

Гапоненко Анатолій Дмитрович – Кафедра урології та нефрології Білоруської медичної академії післядипломної освіти, 220013, м. Мінськ, вул. П. Бровки, 3, корпус 3.

Information about the author

Nitkin Dmytro M. – Department of Urology and Nephrology Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 220013, Minsk, Brovki Street, 3, build. 3; tel.: +37529-616-20-56. *E-mail: nitkin@tut.by*

Gaponenko Anatolii D. – Department of Urology and Nephrology Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 220013, Minsk, Brovki Street, 3, build. 3

Сведения об авторах

Ніткін Дмитрій Михайлович – Кафедра урологии и нефрологии Белорусской медицинской академии последиального образования, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корпус 3; тел.: +37529-616-20-56. *E-mail: nitkin@tut.by*

Гапоненко Анатолій Дмитрієвич – Кафедра урологии и нефрологии Белорусской медицинской академии последиального образования, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корпус 3

ПОСИЛАННЯ

- Gajbullaev AA, Kariev SS. Vliyaniye dlitel'nogo lecheniya preparatom Kanefron®N na pochechnye faktory riska, svyazannye s idiopaticeskim kal'cievym urolitiazom. *Zdorov'e muzhchiny*. 2013;1:190–4.
- Gres' AA, Voshchula VI, Rybina IL, Shloma LP. Mochekamennaya bolezni': opyt primeneniya i ehffektivnost' Kanefrona®N. *Zdorov'e muzhchiny*. 2006;1:116–9.
- Davidov MI, Igoshev AM. Vliyanie rastitel'nogo preparata Kanefron®N na rezul'taty distancionnoj udarno-volnovej litotripsii. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2015;3:82–6.
- Kostev FI, Krasilyuk LI, Bakhchiev RV, Lisak EL, Novikov MV. Primeneniye Kanefrona N v ambulatornoj metafilaktike uratnogo litiaza. *Zdorov'e muzhchiny*. 2018;2:1–5.
- Voshchula VI. Mochekamennaya bolezni': ehitiopatogenez, diagnostika, lecheniye i metafilaktika. Minsk: Zimalet; 2010. 220 p.
- Nitkin DM. Obosnovaniye korrektsii metabolicheskikh narushenij pri mochekamennoj bolezni (avtofe.): BeLMAPO. Mn. 2006. 22 c.
- Chernenko W, Shtil'vaser LM, Zheltovskaya NI. Sovremennyye podkhody k pro- i metafilaktike mochekamennoj bolezni. *Urologiya*. 2005;4:1–4.
- Borghy L, Meschi T, Amato F, et al. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol*. 1996; 155:839.
- Borghy L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002;346:77.
- Ceban E. Efficacy of a fixed combination of Centaurii herba, Levistici radix and Rosmarini folium in Urolithiasis. *Zeitschrift fur Phytotherapie*. 2012;33:19-23.
- Escribano J, Balaguer A, Pagone F, et al. Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009: CD 004754.
- Ferraro PM, Mandel EI, Curhan GC et al. Dietary Protein and Potassium, Diet-Dependent Net Acid Load, and Risk of Incident Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1834.
- Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Vitamin D Intake and the Risk of Incident Kidney Stones. *J Urol*. 2017;197:405.
- Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158:535.
- Türk C. et al. Guidelines on urolithiasis. *Eur. Assoc. of Urology*. 2021. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urolithiasis-2021.pdf>. – Date of access: 12.04.2021.
- Johri N, Cooper B. An update and practical guide to renal stone management. *Nephron Clin. Pract.* 2010;3(116):159-71.
- Qaseem A, Dallas P, Forcica MA, et al. Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014; 161:659.
- Taylor EN, Curhan GC. Oxalate intake and the risk for nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2198.

Стаття надійшла до редакції 28.04.2021