

# Фітотерапія післяопераційних ускладнень при малоінвазивному втручанні з приводу нефролітіазу в хворих із метаболічним синдромом

С. О. Возіанов<sup>1,2</sup>, А. Ю. Гурженко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Було обстежено 71 особу з уретеролітіазом різної локалізації та проявами метаболічного синдрому (МС), яких поділили на групи: I (n=41), де після трансуретеральної контактної літотрипсії (ТУКЛ) амбулаторно призначали монотерапію препаратом Флавія® протягом 90 діб та II (n=30), яку склали аналогічні випадки з застосуванням традиційної фітотерапії (сечогінні збори). Результати порівнювали з даними III групи (n=35) – випадки уретеролітіазу в осіб без ознак МС та з аналогічним лікуванням та IV групи (n=23) – здорові добровольці. Середній вік досліджених склав 46,8±2,4 року, анамнез тривалості МС – 5,6±0,9 року.

Було встановлено, що наявність МС в осіб із уретеролітіазом є негативним тлом для формування ускладнень у ранній післяопераційний період, що складають понад 19,7%, та у 18,5±0,4% представлені гіперглікемією. Установлено вірогідну кореляцію між наявністю гострої калькульозної обструкції та високих показників глікемії, бактеріурії, уринарного мікроальбуміну та порушень ліпідограма, що є взаємозалежними і пропорційно зменшуються в разі адекватної тактики у післяопераційний період. Порушення метаболічного характеру (гіперглікемія та дисліпідемія) корелюють зі збільшенням сечових показників кальцію, сечової та щавлевої кислот, що здатні зменшуватися у разі ліквідації обструкції та застосування корекції рослинним препаратом (Флавія®) протягом 90 діб та більше. Застосування комбінованого рослинного препарату (Флавія®) сприяє покращенню сечових показників у осіб із уролітіазом та супутнім МС, що полягає у зменшенні вмісту оксалатів, сечової кислоти та кальцію.

**Ключові слова:** уретеролітіаз, метаболічний синдром, дисліпідемія, фітотерапія.

Поширення сечокам'яної хвороби (СКХ) сягає понад 3% в усій світовій популяції, хоча така статистика відображує лише стан обстежених осіб, відсоток яких може бути не більшим за 20% з усіх жителів Землі [7]. Ще меншим є число випадків СКХ, що потребують оперативного лікування, але в масштабах планети це також є дуже значною цифрою [34]. У разі більшою є статистика захворювання на цукровий діабет (ЦД) II типу, про що наголошують усі наукові джерела. Сучасна медична статистика демонструє значне збільшення випадків метаболічного синдрому (МС), стану, що за епідеміологією та факторами ризику має деякі аналогії з СКХ в більшості регіонів світу [1]. Особливо високими є показники захворюваності в урбанізованих регіонах планети [38].

Однією з характерних рис СКХ є висока частота її рецидивів. Сучасні методики оперативного лікування, на жаль, не здатні зменшити можливість рецидивного каменеутворення, бо є спрямованими лише на видалення кінцевого продукту порушеного метаболізму – сечового каменя. Вважається, що через 1 рік після видалення каменя рецидиви виникають у

10% випадків, через п'ять років – у 50%, а через 20 років – у 75%. Є дані, що своєчасне застосування специфічної метафілактики є здатним знизити рецидив до 10 – 15% [9].

Результати сучасних досліджень демонструють тісний взаємозв'язок між СКХ та МС. Так, за даними T.S. Sho та співавторів [21], з 347 хворих на уролітіаз у 48,7% мав місце супутній МС, а структура каменів була представлена на 15,3% уратами, в 12,2% – фосфатами та в 71,5% – оксалатами.

Про прямий зв'язок існування провідних факторів калькульозного процесу (гіпоурикурія, гіперкальціємія, гіперкальціурія та гіпоцитратурія) на тлі зниження рН сечі ≤5,2 за наявності МС свідчать результати дослідження [28]. Так, в осіб з тандемом СКХ – МС ознаки гіпоцитратурії були встановлені в 54% випадків, гіперурикозурія – в 43%, гіпероксалурія – в 31%. Високий рівень асоціації гіперкальціурії та порушень пуринового обміну за умов ожиріння як фактора ризику оксалатного уролітіазу є чітко асоційованим із патологією печінки (жирова дистрофія) [20]. Такі випадки у понад 70% демонструють різке зниження антилітогенної активності сечі через розвиток стійкої гіпоцитратурії [8].

Таким чином, МС виглядає поступовою реалізацією взаємопов'язаних між собою факторів ризику, з формуванням певних нозологій: ожиріння, розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ЦД [20, 26].

Відомими факторами ризику розвитку МС за результатами досліджень [12, 14] є абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, підвищений рівень тригліцеридів, низький рівень ЛПВЩ, мікроальбумінурія, збільшення рівня глюкози натщесерце та інші. Для констатації факту МС достатнім є наявність лише трьох з п'яти факторів ризику МС.

Поширеність МС у світі є високою, а її показники знаходяться у межах від 10,6% в Китаї та до 26,0% в США [4, 5].

Хворі на МС, за настановами International Diabetes Federation, American Heart Association International Atherosclerosis Society та інших організацій, мають подвоєний ризик розвитку серцево-судинних захворювань, 5-кратний ризик захворювання на ЦД II типу, ризик виникнення тромботичних та прозапальних станів [13].

За умов провідної ролі інсулінорезистентності патогенез МС залишається невизначеним, як і встановлення його чітких діагностичних критеріїв [25]. Сучасний перебіг МС характеризується факторами ризику, що мають значне поширення у світі (ожиріння, неправильний спосіб життя, гіподинамія) та відповідають аналогічним ризиками за виникнення СКХ.

Перспективною моделлю розгляду є пошук спільних молекулярних механізмів та метаболічних шляхів між ЦД та ССЗ, якими можуть виступати інсулінорезистентність та ліпотоксичність [25].

Послідовність розвитку порушень, які складають МС, є досить варіабельною, але частіше за все такою: ожиріння – інсулінорезистентність – гіперінсулінемія – артеріальна гіпертензія – атеросклероз – коронарна хвороба серця – ЦД II типу. Крім розвитку інсулінорезистентності та абдомінального ожиріння, в патогенезі МС мають значення сукупність різних незалежних факторів (печінкових, судинних, імунних), що реалізуються у вигляді хронічної активації імунної системи, дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, посилення оксидативного стресу, продукції надлишкових кількостей цитокінів, гормонів (глюкокортикоїди) та інших біологічно активних речовин адипоцитами [27, 29]. Розглядається значення пре- і перинатальних факторів, роль комплексних генетичних змін, що може пояснювати фенотипічну гетерогенність в різних етнічних групах. У більшості випадків такі стани супроводжуються гепатопатіями (жировий гепатоз), що несе в собі підвищення ризику розладів білкового, білірубінового, пуринового, оксалатного та інших видів обміну. Такі порушення не є обов'язковими, тому вони можуть зустрічатися і в осіб з нормальною масою тіла або, навпаки, за наявності ожиріння типові метаболічні порушення можуть бути відсутніми [2]. МС потрібно розглядати як преморбідний стан, тому хворих з розвинутими ЦД та ССЗ з наведеного вище стану потрібно виключати. На думку деяких авторів [3], слід обмежити клінічне використання терміну «метаболічний синдром», спрямувавши увагу на поглиблення вивчення загальних шляхів патогенезу ЦД II типу та ССЗ.

Таким чином, МС та СКХ є поширеними захворюваннями сьогодення, що здебільшого зумовлені способом життя людини, часто мають спадкові причини, зумовлюють порушення якості життя хворого та здатні зменшувати його тривалість.

Поєднання такого патологічного тандему може призводити до прискорення розвитку каменів у нирках, з формуванням стійких розладів гомеостазу, а ускладнення уролітіазу за МС здатні спричинити стійку декомпенсацію вуглеводного обміну [37].

Ступінь ускладнень СКХ залежить від її проявів у вигляді гострої або хронічної обструкції. Так, у певної частини хворих формування ускладнень має субклінічний перебіг, з мінімальними проявами, але у більшості випадків ситуація визначається швидкістю та повнотою ліквідації гострої калькульозної обструкції (ГКО). За допомогою методів малоінвазивної урології (стенування, пункційна нефротомія, контактна літотрипсія), ліквідація ГКО протягом перших двох діб від виникнення створює прецедент різкого зменшення відсотку класичних ускладнень СКХ. На разі, спектр післяопераційних ускладнень після застосування наведених вище технологій значно відрізняється від таких за умов класичного оперативного втручання. За наявності МС до таких ускладнень долучаються ознаки порушення вуглеводного профілю (хронічна гіперглікемія), стійкі зміни мікробного пейзажу в умовах так званої солодкої сечі, порушення гемостазу у разі гепатопатії та ін. Поділ таких післяопераційних ускладнень на ранні та пізні дає можливість оцінити ефективність та адекватність технологій застосованих малоінвазивних методів.

Визначення ролі уролітіазу в осіб з МС є одним з недостатньо висвітлених питань урології, а пошук відповідних досліджень в електронних ресурсах Cochrane Library, Pubmed Bases, Embase та CENTRAL виявляє незначний відсоток наукових повідомлень. Потребує подальших досліджень і питання метафілактики СКХ фітопрепаратами у післяопераційних станах за наведених умов.

Одним із загально визнаних світових заходів лікування хворих на СКХ після операції є застосування продуктів фітотерапії, що є стандартизованими за дозою. Такий вид терапії є зручним, недорогим та ефективним, але потребує до-

казової бази, довгострокового застосування та відповідного контролю. Позитивним моментом фітотерапії в осіб з ЦД II типу є відсутність здатності до негативних явищ у вигляді впливу на рівень глюкозурії.

При виборі препарату фітотерапії для лікування СКХ на тлі ЦД одним з кардинальних моментів стає повнота дослідження даного фармакологічного продукту з можливими побічними ефектами з боку як нирок, так і печінки.

Відомо, що у більшості випадків призначення фітопрепарату при СКХ відбувається емпіричним шляхом, який спирається на рівень рН, вираженість запального компонента, склад кристалурії та мікробний пейзаж сечі.

Виходячи з теоретичних та практичних даних [7], одним із засобів профілактики пізніх післяопераційних ускладнень (головним чином – метафілактики рецидивів уролітіазу) є фітопрепарат Флавія®, завдяки його хемолітичній та літолітичній дії. Остання базується на доведених фармакологічних ефектах фуранохромонів келіну та віснагіну, здатних до зменшення екскреції головної літогенної речовини – оксалату кальцію. Нефропротекторні ефекти даних субстанцій характеризуються позитивним впливом на тубулярний епітелій нирок у вигляді зменшення вмісту сполук «оксидантного стресу» (ліпогідроперекиси) та оптимізації власного антиоксидантного резерву.

Кожна складова Флавії® має визначений механізм фармакологічної дії, що разом проявляється відповідними селективними ефектами. Олія сосни (Pinus oil – 75,0 мг) має антимікробний, антиоксидантний та нефропротекторний (за рахунок вмісту поліненасичених жирних кислот типу ліноленової та інш.) ефекти [41]. Екстракт амі зубної (Ammi Visnaga – 60,0 мг) сприяє розвитку цитопротекторних ефектів в тубулярних структурах нирок, має гіпооксалурічний, гіпоурикурічний, антиоксидантний та спазмолітичний ефекти [31, 33, 42]. Олії м'яти перцевої (Mentha piperita oil – 37,5 мг) притаманні антимікробні та антиоксидантні властивості за рахунок високого вмісту фенолів, розмаринової кислоти та певних флавоноїдів [32]. Олія ягід ялівцю (Juniperus oil – 7,5 мг) сприяє покращенню функції нирок та гепатобілярної системи, є антимікробною та літокінетичною речовиною [11, 35]. Екстракт кропиви собачої (Herba leonuris candiaca – 6,0 мг) є традиційним уротропним засобом з антибактеріальною, протинабряковою та протизапальною властивостями з ренопротекторними ефектами завдяки впливу на рівень цитокінів та вираженість тубулоінтерстиційного фіброзу [23, 43]. Екстракт квітів ромашки (Chamomillae flores – 2,0 мг) має аналогічну антимікробну та антизапальну дію, вплив на індукцію природних хінонів та антиоксидантів (оксидоредуктази, супероксиддисмутази, каталази), інгібіцію ЦОГ-2, простагландину E2 у макрофагах [17, 18, 39].

Терпеновий компонент фітопрепарату Флавія® заслуговує на увагу через недостатню обізнаність теоретичних передумов патогенезу. За даними мета-аналізу в пошукових системах MEDLINE, EMBASE, OVID, Science Direct, Proquest, Google scholar та Cochrane Library було встановлено, що використання комплексних препаратів із терпеновими сполуками (екстракт олії сосни, ялівцю) сприяє відходженню солей та каменів з сечової системи дорослих та дітей [10, 22].

До складу олії з ягід ялівцю входять оцтова, яблучна та мурашина кислоти, терпінеол, камфен,  $\alpha$ - і  $\beta$ -пінен та інші речовини. Вважається, що терпінеол здатен до розвитку сечогінних ефектів через посилення фільтрації в ниркових клубочках і гальмування зворотної реабсорбції іонів натрію і хлору в звивистих каналцях нирок. Також встановлено високу антимікробну і протигрибкову активність ефірної олії ягід ялівцю in vivo та in vitro [40].

При порівнянні бактерицидної ефективності та клітинної сумісності хлорексидину та олії ялівцю (ОЯ) на слизо-

вих оболонках ротової порожнини було встановлено здатність ОЯ до пригнічення росту колоній *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* і стрептококів як провідних формувальників бактеріальних біоплівки. Активна фракція ОЯ була представлена вуглеводистими та кисневмісними монотерпенами і навіть при 10-кратному розчиненні була здатною до вірогідного зниження кількості та життєздатності бактерій. ОЯ демонструвала більший за хлоргексидин показник клітинної сумісності, що складало перспективну антисептичну альтернативу останньому [16].

Вивчення фармакологічних ефектів ОЯ встановило можливість значного зниження активності ацетилхолінераз та збільшення антиоксидантного потенціалу в гіпокампі при її вдиханні, таким чином посилюючи оптимізацію антиоксидантного захисту [24].

Вивченню можливостей впливу ефірних олій з ягід ялівцю присвячене дослідження [15], завдяки якому було встановлено протиракову та антиглікемічну активність при ЦД та його ускладненнях.

Хімічний склад та антимікробна активність ефірних фракцій ОЯ базується на його хемотипах: типу  $\alpha$ -пінен і типу сабінен (крім того, ще є лімонен,  $\beta$ -пінен і  $\beta$ -мірцен, цистуйон, терпінолен і  $\alpha$ -туйон), що характеризувалися високою антимікробною активністю до *Staph. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemoph. influenzae* та помірно – до *Streptococcus pneum.*, *Staph. aureus*, *Corynebacterium spp.*, *Campylobacter jejuni* та інш. [36].

Традиційними терпеновими препаратами терапії СКХ є продукти, що мають у своєму складі олію сосни. Їхня дія окреслена антимікробним, протизапальним, діуретичним та спазмолітичним ефектами у разі обструктивно-запальних станів в сечовій системі. При визначенні антиуролітичної активності ефірної олії сосни при оксалат-індукованій СКХ у щурів визначалося збільшення екскреції кальцію із сечею без суттєвого впливу на діурез [30].

За попередніми даними дослідників Q. Xie та співавторів (China, 2015), встановлено наявність загальної вираженої антиоксидантної дії ефірних олій сосни (*Pinus oil*).

Таким чином, вплив комбінованого препарату Флавія® здатен покращувати стан хворих на СКХ із МС, а монотерапія ним повинна демонструвати високі метафілактичні властивості у хворих після оперативного втручання з приводу уролітіазу.

**Мета дослідження:** визначити стан хворих з уролітіазом на тлі проявів МС, які протягом 3 міс після малоінвазивного лікування отримували монотерапію фітопрепаратом Флавія®.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

**Критерії включення у дослідження:** особи з МС, що був верифікований згідно з рекомендаціями ВООЗ (2010), із супутнім уретеролітіазом (розмір каменя до 1,2–1,5 см, у різних відділах сечоводу), яким було проведене малоінвазивне оперативне втручання (трансуретеральна контактна літотрипсія – ТУКЛ). Письмова інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

**Критерії виключення з дослідження:** відсутність проявів МС, соматична патологія в стадії декомпенсації (ЦД I, II типів в стадії декомпенсації, серцева недостатність (СН) ПБ та вищого ступеня, хронічна ниркова недостатність вище I ступеня компенсації); ознаки гострого гнійного пієлонефриту; відсутність умов адекватного дренивання верхніх сечових шляхів (стент, пункційна нефротомія); алергія на компоненти рослинного препарату Флавія®; наявність інфравезикальної обструкції різного генезу; відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Дослідження проведено у 71 особи з СКХ у вигляді уретеролітіазу різної локалізації та проявами МС. Хворих було

поділено на дві групи: I (n=41), де особам проводили ТУКЛ за показаннями, а до лікувальної програми долучали препарат Флавія® протягом 90 дб; II (n=30), яку склали особи з аналогічним станом та методикою лікування, що отримували препарати традиційної фітотерапії (сечогінні збори). Контролем виступали особи з груп III та IV. Групу III (n=35) склали випадки уретеролітіазу в осіб без ознак МС, з аналогічною методикою оперативного лікування та курації. Групу IV (n=23) склали здорові добровольці.

Вік досліджених коливався від 42 до 64 років, у середньому  $46,8 \pm 2,4$  року. Співвідношення за статтю – 3:1 (чоловіків 67,6%, жінок 32,4%). Анамнез тривалості МС складав у середньому  $5,6 \pm 0,9$  року.

Обстеження проводили за загальноприйнятими стандартами МОЗ України: 1) клінічні, біохімічні тести, аналіз сечі загальний, визначення глобальних ниркових функцій, визначення структури та функції нирки за допомогою променевих методів (ультразвукове сканування нирок з доплерографією, оглядова та ексреторна урографія, динамічна ангіонефросцинтиграфія з Tc-99m – ДНСГ); 2) мікробіологічний аналіз сечі за Gold; дослідження водовидільної функції нирок, сольового транспорту в сечі з визначенням кліренсу кальцію, оксалату та сечової кислоти; 3) визначення вмісту уринарного мікроальбуміну (УМА).

Динаміку лікування оцінювали через порівняння результатів загального аналізу сечі та рівня УМА в сечі, коливання рН сечі, оцінки транспорту солей (кліренси урату та оксалату), даних мікробного пейзажу, що визначали до операції, в термінах 60 та 90 дб від моменту оперативного втручання.

**Критеріями оцінки ефективності** запропонованого лікування були: 1) ліквідація запального компонента в сечі; 2) зменшення щільності та частоти рецидивів бактеріурії; 3) тенденція до покращення транспорту солей в сечі.

Оброблення результатів досліджень проводили з використанням загальноприйнятих статистичних методів на комп'ютері Asus X51Lseries з пакетом «QPRO», статистичним пакетом «Stargraf», визначенням коефіцієнту вірогідності (p).

Вживання стандартизованого фітопрепарату Флавія® (Swiss Caps. AG, Швейцарія) проводили після закінчення основного курсу лікування (орієнтовно через 2 тиж після операції) протягом 2 міс, по 1 капсулі двічі на добу після їди.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Стани з МС та суттєвими проявами уролітіазу не є рідкістю через певне поширення обох захворювань. В анамнезі осіб I та II груп (n=71) мало місце порушення вуглеводного обміну (гіперглікемія). Під час ретроспективного оцінювання стану сечі встановлена наявність в ній ознак глюкозурії, невисокої протеїнурії (до 0,9 г/л), лейкоцитурію, еритроцитурію, ознаки кристалурії, порушення показника рН. Попередній характер порушень мікробного пейзажу сечі, рівні УМА та особливості порушень транспорту солей ретроспективно визначити було неможливо. Показники глюкози плазми крові у 69,0% знаходилися у верхніх межах норми (у середньому  $6,0 \pm 0,1$  ммоль/л та  $6,2 \pm 0,1$  ммоль/л відповідно в групах I та II) та сполучалися зі слідами глюкозурії (менш за  $2,8 \pm 0,2$  ммоль/л, а у 31,0% – сліди глюкозурії понад 2,8 ммоль/л). При ретроспективному оцінюванні ліпідограми у 32 випадках встановлено 100% наявності дисліпідемії, ожиріння визначали в 97,1%, ССЗ та артеріальну гіпертензію (АГ) – у 81,6%, захворювання гепатобіліарної системи – у 97,1% хворих (мал. 1). В осіб III групи плазмовий рівень глюкози складав у середньому  $4,7 \pm 0,3$  ммоль/л, ознаки дисліпідемії – 17,1%, ознаки АГ – 14,2%, що складало рівень, аналогічний такому в загальній популяції.

Показники післяопераційного періоду після ТУКЛ (n=106)

Показник	I група (n=41)	II група (n=30)	III група (n=35)	P
Загальний рівень ускладнень раннього післяопераційного періоду	8 (19,5)	6 (20,0)	6 (14,3)	<0,05
Гематурія	4	4	2	<0,05
Обструкція дренажу ВСШ	3	2	1	<0,05
Гострий пієлонефрит як ускладнення	3	3	1	<0,05
Стойке підвищення артеріального тиску (АТ)	11	9	6	<0,05
Судинні реакції (колапс)	1	-	-	<0,05
Гіперглікемія субкомпенсована	6 (14,6)	7 (23,3)	-	<0,05

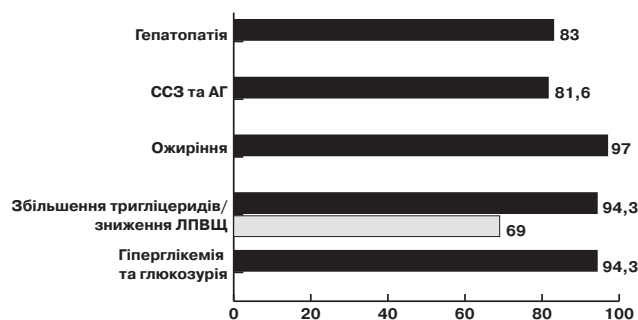
У разі неможливості ретроспективного аналізу розвитку уролітіазу факт захворювання встановлювали за проявами гострої калькульозної обструкції (ниркова колька). Попереднє обстеження хворих проводили до оперативного лікування. Виконання операції ТУКЛ передбачало в усіх випадках дренування верхніх сечових шляхів (ВСШ) за допомогою стенту або пункційної нефротомії. Доопераційний період у I, II та III групах складав у середньому  $1,8 \pm 0,2$  доби, післяопераційне перебування у стаціонарі –  $7,2 \pm 0,6$  доби. Хворих відповідно до критеріїв ВОЗ до верифікації МС було рандомізовано, згідно з чим кожна особа мала понад три фактори ризику з 5 наявних до визначення.

Як видно зі складу обстежених осіб, у більшості випадків домінуючим критерієм МС було порушення толерантності до глюкози, факт якого був зафіксований в анамнезі, а діагноз: ЦД II типу було встановлено de novo (див. мал. 1). Традиційною була класична асоціація ожиріння, дисліпідемії та АГ.

Було встановлено, що середній рівень ранніх післяопераційних ускладнень (табл. 1) в осіб із супутнім МС складав  $19,7 \pm 0,2\%$ , без МС –  $14,3 \pm 0,2\%$ . Як видно з табл. 1, в перших двох групах наявний високий відсоток гіперглікемії (в середньому  $18,5 \pm 0,4\%$ ) як типового ускладнення при оперативних втручаннях у разі МС. Останній виступав тлом для розвитку гострого пієлонефриту, гематурії, обструктивних ускладнень та випадків АГ.

Динаміка плазмових профілів глюкози була однією з найбільш важливих у дослідженні з моніторингом протягом усього його терміну.

Так, доопераційна та періопераційна корекція глікемії була необхідна у 11 (15,5%) випадках з I та II груп, а в інших випадках (78,8%) застосовували лише сувору дієту. Рівень глюкози в крові визначали до та протягом перших 3 діб після операції, з подальшим визначенням 1 раз на 3–4 доби. На мал. 2 наведено графік стану глікемічних показників протягом усього періоду спостереження. При аналізі його стану протягом



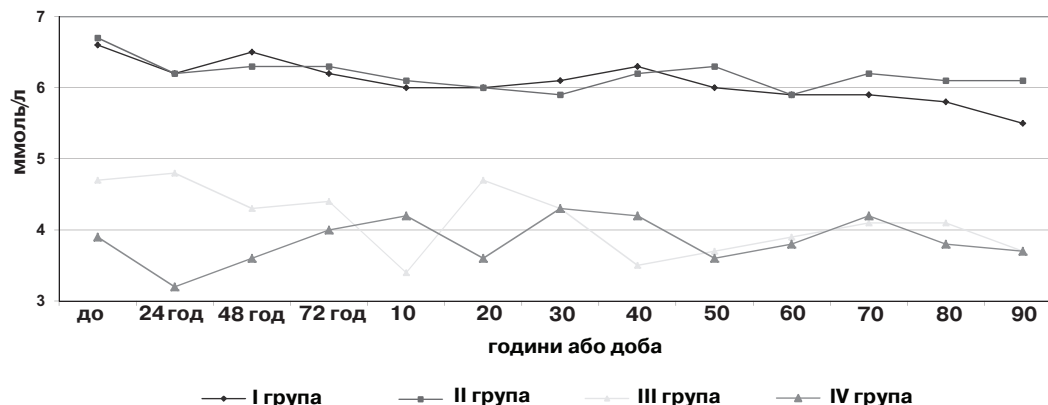
Мал. 1. Рівень показників МС (I та II групи) у хворих до лікування (%)

\*Примітка: сірим кольором виділений рівень ЛПВЩ

більшого часу спостереження було визначено відсутність вірогідних відмінностей між даними I та II груп. Але на 90-ту добу між показниками I (середній  $5,5 \pm 0,2$  ммоль/л) та II груп (середній  $6,1 \pm 0,2$  ммоль/л) встановлено статистично вірогідну відмінність ( $p < 0,05$ ), хоча за умов порушення глікемічної кривої такі відмінності не мали клінічного значення.

Більш вагомим критерієм якісних змін у лікуванні ставала бактеріурія, що мала характер патогенної у більшості випадків та асоціювалася з усіма іншими порушеннями сечового профілю.

Як видно з мал. 3, динаміка зменшення патогенної бактеріурії ( $\geq 10^6$  КУО/мл) спостерігалася в усіх групах. Це відбувалося перш за все через швидку ліквідацію ГКО, що сприяло зменшенню запалення та компенсаторному збільшенню кількості виділеної сечі. Незаперечною роллю у пригніченні бактеріурії відіграв вплив антибактеріальної терапії та подальша активна профілактика її рецидивів. Зменшення впливу бактеріурії на 30-ту добу не визначалося. Позитивна динаміка в терміні 60 діб спостерігалася в усіх групах: в I та II – у 2,0 разу, а в осіб III групи – практично втричі ( $p < 0,05$ ). Це характе-



Мал. 2. Показники глюкози плазми крові в динаміці



ризувало МС як стан, що сприяє підтримці бактеріурії. Доказом необхідності заходів щодо фітотерапевтичної корекції порушеного мікробного пейзажу є результати бактеріологічного аналізу сечі на 90-ту добу, які демонструють (мал. 3) вірогідно кращу елімінацію уропатогенів в осіб I групи, що за динамікою є схожими з III групою. Як видно з мал. 3, бактеріурія спостерігалася в 14,0%, 21,0% та 12,0% у відповідних групах ( $p < 0,05$ ). Бактеріурія в разі МС ставала причиною хибної фосфатурії у понад 72,0±0,5%, коли поряд з гіперекскрецією оксалатів та уратів, в динамічній цитограмі сечі можна було зустріти трипельфосфати та аморфні фосфати.

У безпосередньому зв'язку з мікробним навантаженням знаходився рівень УМА як одного зі специфічних маркерів ураження нирок. Тривала глюкозурія також є однією з ознак декомпенсації механізмів толерантності до глюкози. Вона є значно залежною від плазмового рівня глюкози, в той час, як рівень УМА відображає ступінь специфічного ураження (ангіопатії) ниркової тканини.

У даний час бактеріурія стає таким самим відображенням вираженості запалення, як і високі рівні УМА, піурії та глюкозурії. Запальний процес в нирках за наявності ГКО здатен спричинити декомпенсацію вуглеводного обміну з формуванням так званого «порочного кола» патологічного процесу – зрив компенсації інсулінорезистентності через ожиріння з формуванням хронічної гіперглікемії та порушенням ниркових функцій. Виникнення ГКО на тлі каменя спричиняє швидкий розвиток інфекційно-запального процесу, що різко пригнічує ниркові функції та поглиблює процеси хронічної гіперглікемії.

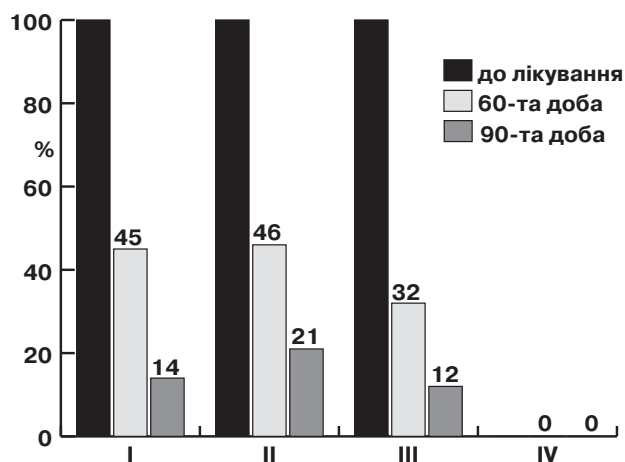
Таким чином, у разі уретеролітіази та супутнього МС перебіг ГКО може значно відрізнятись від аналогічного, але без метаболічних порушень.

Визначення вмісту УМА проводили згідно з класифікацією ВООЗ у поєднанні з визначенням креатиніну з метою уникнення добового відбору сечі (норма <20 мг/хв, мікроальбумінурія від 20 до 200 мг/хв та більше). При спостереженні було встановлено, що в осіб з I та II груп уміст УМА в сечі до лікування був підвищеним (621±9,0 та 596±12,0 мг/хв відповідно), в III групі його рівень був незначно підвищеним (78,0±5,5 мг/хв), а в осіб IV групи – нормальним (мал. 4). Відновлення уродинаміки без ліквідації каменя не впливало на високий рівень УМА ( $p < 0,05$ ). Вимірювання УМА в сечі протягом перших 30 днів встановило, що позитивна динаміка відзначена лише в осіб III групи, де вміст маркеру досягав норми (92,0%, при  $p < 0,05$ ). В осіб з I та II груп показник УМА на 30-ту добу зменшувався практично в 1,5–1,6 разу ( $p < 0,05$ ), але не сягав норми, що було розцінено як результат відновлення уродинаміки та адекватного дренажу ВСП. При контрольному дослідженні на 60-ту добу вміст УМА в сечі визначали як підвищений в I та II групах практично однаково (356±13,0 та 349±10,2 мг/хв відповідно), без вірогідної різниці. Вимірювання вмісту УМА в двох перших групах на 90-ту добу встановило, що в осіб I групи є тенденція до вірогідного зменшення його рівнів (до 180±6,3 мг/хв), на відміну від таких в осіб II групи (251±7,8 мг/хв). Загальний рівень зниження УМА в сечі осіб I групи у 3,0 разу відрізнявся від зменшення в осіб II групи в 2,5 разу від початкового ( $p < 0,05$ ). Взагалі тест УМА був досить чутливим (97%), але не 100% специфічним.

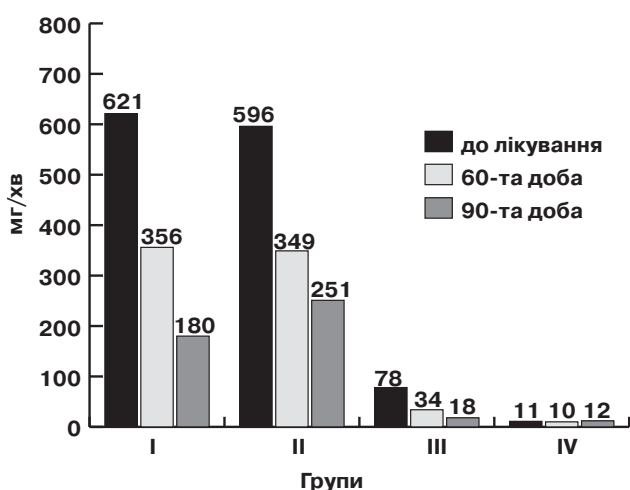
У контексті діагностичної цінності треба наголосити на позитивній кореляції високого ступеня між рівнями УМА, запальними змінами в аналізах сечі та рівнем глюкозурії. Звісно, що останній є прямо пов'язаним із компенсацією вуглеводного обміну (рівень глікемії).

Таким чином, можна стверджувати, що за наведених клінічних умов показник УМА був значно підвищеним, а його зниження сприяло швидка ліквідації обструкції, зменшення запалення та проведення активних післяопераційних заходів.

Наведені вище дані мали тісний зв'язок із порушенням



Мал. 3. Динаміка зміни відсотку бактеріурії до та після ТУКЛ



Мал. 4. Динаміка рівнів уринарного мікроальбуміну до та після ТУКЛ

вмісту чинників літогенезу в плазмі та сечі хворих із МС. Так, до операції було встановлено, що рівні кальцію та сечової кислоти в сечі були підвищеними в 1,5–1,7 разу, а рівень оксалату в сечі – практично в 4,0 разу від норми. На відміну від випадків МС, в осіб без ознак останнього, вміст даних показників не характеризувався такими значними цифрами ( $p < 0,05$ ). Тобто між групами з СКХ з МС та без нього спостерігалася суттєва різниця у зсувах сечових профілів (табл. 2). Динаміка зменшення даних показників сечі характеризувалася суттєвим їхнім зменшенням після ліквідації ГКО на 30-ту та 60-ту добу в усіх групах ( $p < 0,05$ ). Вірогідну різницю в динаміці відновлення показників було встановлено на 90-ту добу між групами I та II (див. табл. 2), що свідчило про перспективність лікування, запропонованого особами I групи.

Було визначено позитивний корелятивний зв'язок між зниженням літогенних сполук сечі (рівні оксалату, урату та кальцію) та зменшенням плазмових рівнів відповідно сечової кислоти та кальцію. Рівень сечової кислоти став одним з найбільш показових біохімічних профілів, що значно залежав від вмісту глюкози в крові. Виникнення хронічного ацидозу як результат порушення процесів неоглікогенезу вважалося одним з чинників прогресування СКХ. Збільшені сечові профілі урату та кальцію були прямо пропорційними високому рівню аналогічних сполук в плазмі крові ( $p < 0,05$ ).

Установлення порушень ліпідного спектра в плазмі крові проводили з метою визначення можливої кореляції їх з іншими провідними показниками. Результат ліпідограми до опе-

Динаміка вмісту основних літогенних речовин до та після ТУКЛ

Показник	Термін	Групи			
		I (n=41)	II (n=30)	III (n=35)	IV (n=23)
рН сечі, норма 6,2–7,3 у.о.	До лікування	8,3±0,1*	8,3±0,2*	7,9±0,3*	7,0±0,3*
	60-та доба	7,2±0,1*	8,0±0,2*	7,5±0,3*	7,1±0,3*
	90-та доба	6,8±0,1*	7,5±0,2*	7,2±0,3*	6,9±0,3*
Сечова кислота плазми, норма 137–393,0 ммоль/л	До лікування	604,0±7,2*	608,0±5,58*	513,0±5,2*	223,0±7,0*
	60-та доба	523,0±6,4*	512,0±6,1*	452,0±6,3*	218,8±5,4*
	90-та доба	451,0±7,9*	480,0±6,5*	399,0±7,1*	220,3±6,0*
Сечова кислота сечі, норма 1,48–4,43 ммоль/добу	До лікування	7,57±0,32*	7,52±0,27*	6,12±0,36*	1,81±0,42*
	60-та доба	6,88±0,44*	6,76±0,43*	5,39±0,33*	2,10±0,22*
	90-та доба	5,64±0,35*	6,03±0,42*	5,45±0,17*	1,90±0,33*
Кальцій плазми, норма 2,15–2,50 ммоль/л	До лікування	2,78±0,2*	2,67±0,3*	2,21±0,2*	2,20±0,2*
	60-та доба	2,56±0,2*	2,57±0,4*	2,18±0,1*	2,17±0,2*
	90-та доба	2,48±0,3*	2,46±0,2*	2,11±0,4*	2,09±0,2*
Кальцій сечі, норма 2,5–7,5 ммоль/добу	До лікування	12,8±0,21*	11,92±0,30*	9,74±0,31*	3,34±0,12*
	60-та доба	9,08±0,33*	9,07±0,27*	8,09±0,22*	2,90±0,20*
	90-та доба	8,07±0,28*	8,65±0,29*	7,66±0,27*	3,08±0,15*
Оксалати сечі, норма 20–40 мг/добу	До лікування	156±0,45**	158±0,50**	108±0,50**	28±0,16*
	60-та доба	138±0,17*	131±0,20*	67±0,20*	32±0,12*
	90-та доба	71±0,17*	89±0,20*	50±0,20*	29±0,17*

Примітка: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p \geq 0,05$ .

Таблиця 3

Динаміка ліпідних профілів крові до та після ТУКЛ

Показник	Термін	Групи			
		I (n=41)	II (n=30)	III (n=35)	IV (n=23)
Загальний холестерин, норма 3,1–5,2 ммоль/л	До лікування	6,48±0,09	6,50±0,11	4,52±0,10	3,9±0,05
	60-та доба	6,22±0,14	6,18±0,10	4,32±0,10	3,6±0,08
	90-та доба	6,15±0,12	6,09±0,08	4,57±0,10	3,5±0,09
ЛПВЩ, норма >1,68 ммоль/л	До лікування	1,12±0,07	1,16±0,06	1,78±0,09	1,75±0,10
	60-та доба	1,19±0,05	1,18±0,06	1,87±0,10	1,78±0,09
	90-та доба	1,23±0,07	1,27±0,08	1,85±0,07	1,76±0,11
ЛПНЩ, норма <3,9 ммоль/л	До лікування	4,33±0,11	4,30±0,09	3,43±0,12	3,02±0,15
	60-та доба	4,27±0,10	4,26±0,10	3,23±0,12	3,00±0,12
	90-та доба	4,24±0,12	4,27±0,14	3,22±0,12	3,04±0,14
Тригліцериди, норма 0,14–1,82 ммоль/л	До лікування	3,10±0,03	3,07±0,09	1,08±0,11	0,95±0,12
	60-та доба	2,90±0,06	3,00±0,07	0,81±0,07	0,92±0,11
	90-та доба	2,87±0,05	2,88±0,09	0,96±0,09	0,88±0,10

Примітка: усі показники при  $p < 0,05$ .

рації свідчив про її загальні тенденції до типового зсуву, що характеризував підвищений атерогенний ризик. При порівнянні наведених вище даних I та II груп було встановлено, що вони є практично ідентичними між собою ( $p < 0,05$ ). Порушення в III групі носили невірогідний характер відносно норми в осіб IV групи. Проведення оперативного втручання не мало вірогідного впливу на вираженість та характер дисліпідемії протягом усього терміну спостереження ( $p < 0,05$ ).

Цінність ліпідограми у випадках ГКО за наявності уретеролітазу на тлі МС полягає у визначенні високої кореляції дисліпідемічних зсувів (підвищення вмісту загального холестерину та тригліцеридів, зниження ЛПВЩ) з іншими маркерами МС та СКХ (гіперглікемія, гіперурикемія, мікроальбумінурія). Як видно з даних табл. 3, високі показники ліпідо-

грами в осіб з МС протягом дослідження змінювалися, але невірогідно. Таким чином, ліквідація ГКО не мала впливу на покращання показників ліпідограми, навіть опосередковано.

При порівнянні отриманих результатів у даних осіб було встановлено позитивну кореляцію ( $p < 0,05$ ) між ними. Так, на відміну від випадків ГКО без МС, у разі останнього було встановлено наявність традиційних зсувів гомеостазу (дисліпідемія, гіперглікемія, високий рівень УМА), що супроводжувалися значними порушеннями кристалоїдної складової (урикозурія, гіперкальціурія, гіпероксалурія та бактеріурія).

Здатність запропонованої терапії до впливу на літогенні чинники спостерігалася лише в осіб I групи, де зменшення рівнів більшості показників у 1,5–2,5 разу було статистично вірогідним.

Аналіз ланок патогенезу СКХ в умовах МС за даними проведеного дослідження встановив, що:

– збільшення рівнів глікемії відбувається в разі гострого порушення уродинаміки з активацією запального процесу в нирках та в разі відповідних дисліпідемічних розладів (збільшення рівнів тригліцеридів та зменшення ЛПВЩ);

– наявні розлади ниркової трофіки в разі МС відображає рівень УМА, що підвищується ще більше на тлі гострої калькулезної обструкції;

– застосування сучасних методів дренування ВСШ у ранніх термінах дозволяє більш швидко ліквідувати наслідки ГКО, а активне ведення післяопераційного періоду сприяє більш кращому клінічному ефекту.

Таким чином, довгострокове призначення певних регуляторів літогенезу рослинного походження (Флавія®) в осіб із ГКО на тлі МС демонструє здатність до покращання стану сечових показників. Орієнтовним терміном застосування наведеного препарату є інтервал понад 90 діб, бо лише довгострокове використання препарату може сприяти поступовій нормалізації показників.

### Фитотерапия послеоперационных осложнений при малоинвазивных вмешательствах по поводу нефролитиаза у больных с метаболическим синдромом

**С.А. Возианов, А.Ю. Гурженко**

Были обследованы 71 пациент с уретеролитиазом различной локализации и проявлениями метаболического синдрома (МС), которых разделили на группы: I (n=41), где после трансуретеральной контактной литотрипсии (ТУКЛ) амбулаторно назначали монотерапию растительным препаратом Флавия® в течение 90 сут и II (n=30), которую составили аналогичные случаи с применением традиционной фитотерапии (мочегонные сборы). Результаты сравнивали с данными III группы (n=35) – случаи уретеролитиаза у лиц без признаков МС и с аналогичным лечением и IV группы (n=23) – здоровые добровольцы. Средний возраст исследованных составил 46,8±2,4 года, анамнез длительности МС – 5,6±0,9 года. Было установлено, что наличие МС у лиц с уретеролитиазом является негативным фоном для формирования осложнений в ранний послеоперационный период, составляют более 19,7% и в 18,5±0,4% представлены гипергликемией. Установлена достоверная корреляция между наличием острой калькулезной обструкции и высоких показателей гликемии, бактериурии, уринарного микроальбумина и нарушенной липидограммы, которые взаимосвязаны между собой и пропорционально уменьшаются при проведении адекватной тактики в послеоперационный период. Сдвиги метаболического характера (гипергликемия и дислипидемия) коррелируют с увеличением мочевых показателей кальция, мочевой и щавелевой кислот, которые снижаются после ликвидации обструкции и применения коррекции растительным препаратом (Флавия®) в течение 90 сут и более. Применение комбинированного растительного препарата (Флавия®) способствует улучшению мочевых показателей у лиц с уролитиазом и сопутствующим МС, что выражается в снижении содержания оксалатов, мочевой кислоты и кальция.

**Ключевые слова:** уретеролитиаз, метаболический синдром, дислипидемия, фитотерапия.

### Сведения об авторах

**Возианов Сергей Александрович** – Кафедра урологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а

**Гурженко Андрей Юрьевич** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: andrey.gurzhenko@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березин А.Е. Концепция «пациента высокого кардиоваскулярного риска»: в центре внимания – сахарный диабет и метаболический синдром (обзор клинических рекомендаций) //

Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2 (58). – С. 20–23

2. Берштейн Л.М., Коваленко И.Г. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические при-

### ВИСНОВКИ

1. Наявність метаболічного синдрому в осіб із уролітіазом є негативним тлом для формування ускладнень у ранній післяопераційний період, що складають понад 19,7%, та у 18,5±0,4% представлені гіперглікемією.

2. Установлено вірогідну кореляцію між наявністю гострої калькулезної обструкції та високими показниками глікемії, бактеріурії, уринарного мікроальбуміну та порушень ліпидограми, що є взаємозалежними й пропорційно зменшуються в разі адекватної тактики у післяопераційний період.

3. Порушення метаболічного характеру (гіперглікемія та дисліпідемія) корелюють зі збільшенням сечових показників кальцію, сечової та щавлевої кислот, що здатні зменшуватися у разі ліквідації обструкції та застосування корекції рослинним препаратом (Флавія®) протягом 90 діб та більше.

4. Застосування комбінованого рослинного препарату (Флавія®) сприяє покращанню сечових показників у осіб із уролітіазом та супутнім метаболічним синдромом, що полягає у зменшенні вмісту оксалатів, сечової кислоти та кальцію.

### Phytotherapy postoperative complications in minimally invasive surgery for nephrolithiasis in patients with metabolic syndrome

**S. Vozianov, A. Gurzhenko**

There were examined 71 patients with ureterolithiazom different localization and metabolic syndrome (MS) were divided into groups: I (n=41), where, after TUKL outpatient monotherapy administered herbal preparation Flavia® for 90-days and and II (n=30), which accounted for similar cases using traditional herbal medicine (diuretics charges). The results were compared with data III (n=35; ureterolithiazu cases in patients with no signs of MS and to the same treatment) and IV group (n=23; healthy volunteers). The median age was investigated 46,8±2,4 years, duration of MS history – 5,6±0,9 years.

It has been found that the presence of the metabolic syndrome in patients with urolithiasis is a negative background for the formation in the early postoperative period is more than 19.7% and 18,5±0,4% represented hyperglycemia. It was found a significant correlation between the presence of acute calculous obstruction and high levels of glycemia, bacteriuria, urinary microalbumin and violations of lipid profile, which are interconnected with one another, and in proportion to the decrease in conducting appropriate tactics in the postoperative period. Shifts metabolic nature (hyperglycemia and dyslipidemia) correlate with increased urinary calcium indicators, uric acid and oxalic acid, which is reduced after the elimination of the obstruction and applying correction herbal preparation (Flavia®) for 90 days and more. Application of the combined herbal preparation (Flavia®) improves urinary parameters in patients with urolithiasis and associated metabolic syndrome, which results in reducing the amount of oxalate, uric acid and calcium.

**Key words:** ureterolithiaz, metabolic syndrome, dyslipidemia, herbal medicine.

- Скворцов Ю.И., Субботина В.Г. Метаболический синдром Х – пандемия XXI века // Саратовский науч.-мед. журнал. – 2008. – № 3 (21). – С. 130–134.
5. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома // Кардиология. – 2004. – № 9. – С. 4–8.
6. Мітченко О.І., Корпачев В.В. Робоча група з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань; Укр. асоціація кардіологів, Укр. асоціація ендокринологів. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: Метод. рекомендації. – Київ, 2009. – 42 с.
7. Спиридоненко В.В., Гурженко А.Ю., Мороз О.Л. Метафілактика уролітіази в осіб із єдиною ниркою після малоінвазивних втручань // Здоров'я мужчини. – 2015. – № 2 (53). – С. 118–125.
8. Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протоцка В.В., и соавт. Метафілактика оксалатного уролітіаза у больных с метаболіческим синдромом// Эксперим. и клин. урология. – 2014. – № 3. – С. 123–127.
9. Abdourahman H., Desfemmes F.R., De Chaumont A. et al. Epidemiology of urinary stones in the French military during the operation Serval // Prog Urol. – 2014. – V. 24 (12). – P. 764–770.
10. Al-Mosawi A.J. Essential oil terpenes: adjunctive role in the management of childhood urolithiasis // J Med Food. 2010 Apr;13 (2):247–50.
11. Ali S.A., Rizk M.Z., Ibrahim N.A. et al. Protective role of Juniperus phoenicea and Cupressus sempervirens against CCl<sub>4</sub> // World J.Gastrointest Pharmacol Ther. 2010. Dec 6; 1 (6):123–31.
12. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // Lancet. 2005. – V. 366 (9491). – P. 1059–1062.
13. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation, 2009. 120(16): 1640–1645.
14. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med.,1998. 15(7): 539–553.
15. Asgary S., Naderi G.A., Shams Ardekani M.R. et al. Inhibition of protein glycation by essential oils of branchlets and fruits of Juniperus communis subsp. Hemisphaerica // Res. Pharm. Sci. 2014. May-Jun; 9 (3): 179–85.
16. Azzimonti B., Cochis A., Beyrouth M.E., et al. Essential Oil from Berries of Lebanese Juniperus excelsa M. Bieb Displays Similar Antibacterial Activity to Chlorhexidine but Higher Cytocompatibility with Human Oral Primary // Cells. Molecules. – 2015 May21; 20 (5): 9344–57.
17. Bhaskaran N., Shukla S., Kanwal R., Srivastava J.K., Gupta S. Induction of heme oxygenase-1 by chamomile protects murine macrophages against oxidative stress // Life Sci. 2012. Jun 27; 90(25–26): 1027–33.
18. Bhaskaran N., Srivastava J.K., Shukla S., Gupta S. Chamomile confers protection against hydrogen peroxide-induced toxicity through activation of Nrf2-mediated defense response //Phytother Res. 2013. Jan; 27(1):118–25.
19. Borch-Johnsen K., Wareham N. The rise and fall of the metabolic syndrome. Diabetologia, 2010. 4 (53): 597–599.
20. Carr D.B., Utschneider K.M., Hull R.L. et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. Diabetes, 2004. – 53(8): 2087–2094.
21. Cho S.T., Jung S.I., Myung S.C., Kim T.H. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition // Int. J. of Urol. – 2013. – № 20. – P. 208–213.
22. Chua ME, Park JH, Castillo JC, Morales ML Jr. Terpene compound drug as medical expulsive therapy for ureterolithiasis: a meta-analysis // Urolithiasis. 2013. – Apr; 41 (2):143–51.
23. Cheng H, Bo Y, Shen W, Tan J, Jia Z, Xu C, Li F. Leonurine ameliorates kidney fibrosis via suppressing TGF- $\beta$  and NF- $\kappa$ B signaling pathway in UUO mice. Int Immunopharmacol. 2015. Apr; 25(2):406–15.
24. Cioanca O, Hancianu M, Mihasan M, Hritcu L. Anti-acetylcholinesterase and Antioxidant Activities of Inhaled Juniper Oil on Amyloid Beta (1–42) – Induced Oxidative Stress in the Rat Hippocampus // Neurochem. Res. 2015 May; 40 (5): 952–60.
25. De Fronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 // Diabetologia, 53(7): 1270–1287.
26. DIAMAP Road Map for Diabetes Research in Europe. Road Map Report. September 2010, 198 p. ([www.diamap.eu/report/DIAMAP-Road-Map-Report-Sept2010.pdf](http://www.diamap.eu/report/DIAMAP-Road-Map-Report-Sept2010.pdf)).
27. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. Lancet, 2005. 365 (9468): 1415–1428.
28. Ekeruo W.O., Tan Y.H., Young M.O. et al. Metabolic risk factors and impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients // J. Urol. 2004: 172; P. 159–63.
29. Ford E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. Diabetes Care, 2005. 28 (7): 1769–1778.
30. Hosseinzadeh H., Khooei A.R., Khashayarmanesh Z., Motamed-Shariaty V. Antiurolithiatic activity of Pinus eldarica medw: fruits aqueous extract in rats // Urol J. 2010 Fall;7 (4):232–7.
31. Haug K.G., Weber B., Hochhaus G., Butterweck V. Pharma-cokinetic evaluation of visnagin and Ammi visnaga aqueous extract after oral administration in rats // Planta Med. 2012 Nov; 78 (17):1831–6.
32. McKay D.L., Blumberg J.B. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (Mentha piperita L.) // Phytother Res. 2006.Aug; 20(8):619–33.
33. N'gamba M., Lebdaï S., Hasting C. et al. Acute renal colic during pregnancy: management and predictive factors // Can J Urol. 2015 Apr;22(2):7732–8.
34. Prezioso D., Illiano E, Piccinocchi G. Urolithiasis in Italy: an epidemiological study //Arch. Ital. Urol. Andr. – 2014. – V. 86 (2). – P. 99–102.
35. Schilcher H. Juniper berry oil in diseases of the efferent urinary tract ? // Med Monatsschr Pharm. 1995. Jul;18(7):198–9.
36. Sela F., Karapandzova M., Stefkov G., Cvetkovikj I., Kulevanova S. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of Juniperus excelsa Bieb.(Cupressaceae) grown in R. Macedonia //Pharma-cognosy Res. – 2015. Jan-Mar; 7 (1): 74–80.
37. Shoaq J., Halpern J., Goldfarb D.S., Eisner B.H. Risk of chronic and end stage kidney disease in patients with nephrolithiasis // J. Urol. – 2014. – V. 192 (5). – P. 1440–1445.
38. Simmons R.K., Alberti K.G., Gale E.A. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool. Report of a WHO Expert Consultation // Diabetologia, 2010. 4(53): 600–605.
39. Srivastava J.K., Pandey M., Gupta S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity // Life Sci. 2009. Nov 4; 85(19–20):663–9.
40. Stappen I., Tabanca N., Ali A. et al. Chemical Composition and Biological Activity of Essential Oils from Wild Growing Aromatic Plant Species of Skimmia laureola and Juniperus macropoda from Western Himalaya // Nat. Prod. Commun. – 2015 Jun; 10 (6): 1071–4.
41. Ulukanli Z., Karabörklü S., Bozok F., et al. Chemical composition, antimicrobial, insecticidal, phytotoxic and antioxidant activities of Mediterranean Pinus brutia and Pinus pinea resin essential oils // Chin. J. Nat. Med. 2014 Dec;12(12):901–10.
42. Vanachayangkul P., Byer K., Khan S., Butterweck V. An aqueous extract of Ammi visnaga fruits and its constituents khellin and visnagin prevent cell damage caused by oxalate in renal epithelial cells // Phytomedicine. 2010. Jul;17(8–9):653–8.
43. Wołyniak K., Szymanski M., Matiwaska I. Leonurus cardiaca L. (motherwort): a review of its phytochemistry and pharmacology //Phytother Res. 2013. Aug; 27(8):1115–20.

Статья поступила в редакцию 12.10.2015