DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.5.009>
УДК 616-092

Ниткин Д.М., Гапоненко А.Д.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Nitkin D., Gaponenko A.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Актуальные аспекты метафилактики кальциевого уролитиаза: практические рекомендации*

Current Aspects of Metaphylaxis of Calcium Urolithiasis:
Practical Recommendations

Резюме

В статье приведены актуальные научно обоснованные данные о возможных вариантах метафилактики различных форм кальциевого уролитиаза посредством использования рекомендаций по диете, изменению образа жизни и медикаментозному лечению. Отдельное внимание уделяется применению лекарственного средства растительного происхождения Канефрон®Н.

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

Abstract

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 medicinal product of plant origin Canephron®N.

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

■ ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) представляет собой полиэтиологичное и полипатогенетичное заболевание. Формирование и рост камней в мочевыводящей системе являются результатом почечного клеточного повреждения, расстройств обмена веществ в организме, наличия морфологических аномалий или инфекционно-воспалительного процесса в мочевых путях. Согласно современным представлениям о мочекаменной болезни, ее можно определить как метаболический дефект, обусловленный экзогенными или эндогенными причинами, в результате которого происходит кристаллообразование в моче, агрегация

* На правах рекламы.

До 2–3% населения планеты страдают от уролитиаза, который наиболее часто поражает людей в самый активный период их жизни – 20–50 лет, при этом мужчины болеют в 1,4 раза чаще, чем женщины (Hesse A. et al., 2003). Это может быть связано как с ранним развитием возрастных нарушений андрогенного статуса (висцеральное ожирение, МС, ВАД), так и с более низкими уровнями мочевой экскреции цитрата у мужчин.

отдельных кристаллов с образованием частиц критического размера и ростом конкремента [5, 7].

На эпидемиологические аспекты заболеваемости мочекаменной болезнью влияют: возраст, пол, раса, климатические, географические факторы, характер питания, гиподинамия, профессия и наследуемые генетические особенности. Указанные факторы нередко приводят к обменным (метаболическим) нарушениям, следствием которых являются суперсатурация литогенных субстанций в моче, а также недостаточная концентрация в моче ингибиторов кристаллизации и формирование мочевого конкремента. Внедрение в широкую клиническую практику высокотехнологичных методов диагностики и лечения уролитиаза (УЗИ, дистанционная литотрипсия, эндоскопическое контактное дробление камней) изменило структуру МКБ – уменьшилось количество коралловидных и крупных камней почек, но не привело к снижению заболеваемости. Успех лечебных технологий вызвал снижение интереса к исследованиям в области медикаментозной терапии и профилактики МКБ, что, возможно, является вероятной причиной роста заболеваемости. Однако современной задачей лечения мочекаменной болезни 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% пациентов после удаления конкремента возникает рецидив в течение года, у 35% – в течение 5 лет и у 50% пациентов рецидив диагностируется в течение 10 лет. Среднее время до возникновения рецидива у каждого второго пациента составляет $8,8 \pm 1,2$ года [5, 6].

В ходе анализа группы пациентов с рецидивами камней до 1 года после первичного удаления многими исследователями выявлены те или иные метаболические отклонения, что позволило сформулировать факторы риска для рецидивного камнеобразования. Наличие этих факторов у пациентов, подвергающихся оперативному лечению, требует обязательной диагностики метаболических нарушений, соответствующей терапии и наблюдения. Среди пациентов, которые получали коррекцию метаболических нарушений, рецидив наблюдался лишь у 15% в течение 10 лет с одиночными почечными камнями и у 30% – с первично-множественными камнями. По данным других авторов, рецидив зафиксирован у 34% пациентов в течение 10 лет при медикаментозной коррекции и у 61% пациентов – при соблюдении только диетических рекомендаций. Результаты этих исследований указывают на важность коррекции метаболических нарушений в метафилактике нефролитиаза [15].

Рациональная, селективная метафилактика МКБ, основанная на диагностике метаболических нарушений и направленная на нормализацию биохимических показателей в моче, является, по мнению всех авторов, наиболее эффективной и безопасной. Коррекция метаболических нарушений при МКБ позволяет достичь ремиссии у 70–91% пациентов после оперативного лечения и снизить интенсивность процессов камнеобразования у 88–100% пациентов. Многообразие методов коррекции метаболических нарушений при нефролитиазе требует их систематизации и разработки единой дифференцированной схемы для практического использования у пациентов после оперативного лечения [5, 6, 15].

Согласно минералогической классификации все мочевые камни делятся на кальциевые и некальциевые. Кальцийсодержащие камни

(оксалат кальция (моногидрат (вевеллит), дигидрат (ведделлит)), фосфат кальция (брушит, апатит), карбонат кальция) являются наиболее частой разновидностью и, по различным данным, составляют от 50 до 80% всех мочевых камней. Учитывая высокую распространенность кальциевых камней, принципы метафилактики данного типа уролитиаза приобретают особую практическую важность [5, 15].

Метафилактика кальциевых камней направлена на снижение концентрации литогенных факторов (кальция, оксалата, мочевой кислоты, фосфата), повышение концентрации ингибиторов камнеобразования (магния, цитрата), а также создание условий для нормализации физико-химических характеристик мочи (изменение кислотности, осмолярности и протеолизной активности мочи и т. д.). Для достижения этих целей может потребоваться как изменение диеты, так и прием соответствующих лекарственных средств и фитопрепаратов [5–7].

Водная нагрузка и модификация диеты. С точки зрения диеты может быть полезным увеличение потребления жидкости, кальция, калия с пищей. Кроме того, уменьшение потребления оксалатов, животного белка, сахарозы, фруктозы, натрия, препаратов витамина С и кальция (в отличие от диетического кальция в составе продуктов питания) может снизить риск образования камней. Роль потребления витамина D в рецидивирующем камнеобразовании остается неясной, хотя одно исследование показало, что профилактические уровни потребления витамина D с пищей и добавками не были связаны с высоким риском возникновения камней в почках. В то же время повышенный уровень витамина D является фактором риска камнеобразования [8, 9, 13, 17].

Увеличение потребления жидкости. Увеличение потребления жидкости в течение дня повышает скорость тока мочи по мочевой системе и снижает концентрацию растворенных в ней субстанций, и то и другое препятствует камнеобразованию. Отмечено, что у пациентов без рецидива объем мочи на фоне водной нагрузки увеличивался на 320 мл/сутки больше, чем у пациентов с рецидивами уролитиаза. При этом даже небольшое увеличение потребления жидкости может снизить риск образования новых камней.

Рекомендуемое среднее значение нормы суточного диуреза для пациентов с МКБ, по нашим данным, составило 1914 мл. Учитывая, что суточный диурез в нормальных условиях составляет 75–85% от выпитой жидкости, рекомендуемый объем водной нагрузки для пациента с МКБ должен составлять как минимум 2252–2552 мл жидкости в сутки. Это количество жидкости должно быть распределено равномерно на протяжении дня [6].

Уменьшение потребления животного белка. Неблагоприятные изменения в экскреции кальция и цитрата с мочой могут быть вызваны высокобелковой диетой, поскольку метаболизм серосодержащих аминокислот увеличивает ежедневную кислотную нагрузку за счет образования серной кислоты. Немолочный животный белок с гораздо большей вероятностью вызывает этот эффект, чем растительный белок, поскольку он имеет более высокое содержание серы и, следовательно, генерирует больше кислоты [12].

Увеличение потребления фруктов и овощей. Продукты, богатые калием, особенно фрукты и овощи, могут быть полезны. Увеличение

потребления фруктов и овощей, независимо от суточного количества мочи, может снизить риск образования камней из оксалата кальция, особенно у пациентов, которые самостоятельно выбирают диету с низким содержанием фруктов и овощей. Это преимущество в первую очередь является результатом увеличения экскреции цитрата. Обсервационные исследования неизменно указывают на существенно более низкий риск образования камней у людей, придерживающихся диеты, богатой калием [8, 9, 17].

Ограничение потребления оксалатов с пищей. Следует избегать некоторых продуктов питания, которые содержат очень большое количество оксалатов (например, шпинат, ревень, салат). Кроме того, некоторые орехи и бобовые также содержат много оксалатов, и их потребление следует ограничить (например, арахис, кешью и миндаль).

Однако существует мало доказательств того, что диета с низким содержанием оксалатов снижает риск образования камней. В проспективных обсервационных исследованиях с участием людей, никогда не имевших камней, более высокий уровень оксалатов в рационе лишь незначительно увеличивал риск возникновения камней у мужчин и пожилых женщин; у молодых женщин ассоциации не было [18].

Ограничение потребления натрия. Кальций пассивно реабсорбируется в проксимальных канальцах в пределах благоприятного градиента концентрации, создаваемого реабсорбцией натрия и воды.

Таким образом, диета с низким содержанием натрия (от 80 до 100 мг-экв/день) может усилить проксимальную реабсорбцию натрия и кальция, что приведет к снижению экскреции кальция. Пациентам стоит рекомендовать ограничение потребления поваренной соли до 4–5 г/день.

Ограничение потребления сахарозы и фруктозы. Потребление сахарозы увеличивает содержание кальция в моче независимо от потребления кальция, и имеется взаимосвязь с повышенным риском образования камней. Потребление фруктозы также связано с повышенным риском камнеобразования.

Потребление кальция. Повышенное содержание кальция в моче является обычным явлением у камнеобразователей, но ограничение потребления кальция с пищей обычно не рекомендуется, если оно не является чрезмерным (более 1500 мг/день). Хотя экскреция кальция с мочой может снижаться при ограничении его приема, уменьшение свободного кальция в кишечнике может привести к увеличению абсорбции оксалатов с пищей и усилению выведения оксалатов из-за снижения связывания оксалата кальцием в просвете кишечника. Чистым эффектом этого может быть перенасыщение мочи оксалатом кальция и повышенная склонность к камнеобразованию.

Помимо увеличения камнеобразования, диета с низким содержанием кальция может иметь еще один нежелательный эффект у пациентов с идиопатической гиперкальциемией – развитие отрицательного баланса кальция. Эта дополнительная потеря кальция может усугубить и без того пониженную плотность костной ткани у некоторых из этих пациентов, осложнение, которое может быть связано с усилением резорбции костной ткани [9, 17].

Медикаментозная терапия. Медикаментозная терапия показана, если МКБ остается активной (об этом свидетельствует образование но-

вых камней, увеличение в размерах старых камней или отхождение песка) или если химический состав мочи не нормализуется, несмотря на попытки изменения диеты в течение периода от 3 до 6 месяцев. Условно всю терапию можно подразделить на дифференцированную (специфическую, направленную на устранение конкретного обменного нарушения у данного пациента) и неспецифическую (направленную на устранение универсальных факторов литогенеза).

Неспецифическая метафилактика, применяемая независимо от типа конкрементов, включает в себя усиление питьевого режима и фитотерапию. Наиболее объективным критерием адекватности достижения оптимального водного режима является плотность мочи, которая у пациентов с МКБ должна быть не выше 1015 г/л.

Фитотерапия и метафилактика уролитиаза. Важное место в лечении пациентов с МКБ занимают лекарственные растения, которые имеют ряд несомненных преимуществ, например, отсутствие побочных эффектов, возможность периодизации назначений, а также высокая эффективность. Растительные препараты играют специфическую роль в консервативном лечении инфекции мочевых путей и активности почечного воспаления, а также профилактике солевых диатезов. Лекарственные растения на протяжении многих веков применяются для лечения заболеваний почек, при этом основная терапевтическая стратегия – это улучшение уродинамики и снижение сатурации литогенных субстанций. Однако к современной фитотерапии предъявляются строгие требования. Необходимы полноценные лекарственные средства, стандартизированные по активным ингредиентам, приготовленные по высоким технологиям, с применением особых способов выращивания растений, сбора, переработки, производства, с многоступенчатым контролем качества, а также доказанными в исследованиях клинической эффективности и безопасностью.

Указанным требованиям полностью отвечает лекарственное средство растительного происхождения Канефрон®Н («Бионорика СЕ», Германия), прочно вошедшее в клиническую практику уролога, в состав которого входят экстракты из травы золототысячника (*Centaurea jacea*), корня любистoka лекарственного (*Levisticum officinale*) и листьев розмарина (*Rosmarinus officinalis*). Активными субстанциями указанных растений являются фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, горечи, флавоноиды, розмариновая кислота и флавоноиды. Эффекты Канефрон®Н нашли свое подтверждение в многочисленных исследованиях *in vitro* et *in vivo*. Компоненты препарата обладают доказанным мочегонным, спазмолитическим, противовоспалительным, антибактериальным, антиоксидантным, нефропротекторным действием.

Спазмолитический эффект обусловлен эфирными маслами и флавоноидами любистoka, горечами и фенолкарбоновыми кислотами золототысячника, розмариновым маслом листьев розмарина вследствие купирования контрактильной активности миоцитов мочевых путей и вазодилатации почечных артериол. Противовоспалительное действие связано с розмариновой кислотой из-за ингибции липоксигеназы и снижения синтеза лейкотриенов. Антимикробный эффект обеспечен за счет гликозидов свертиамарина, сверозида, гентиопикрозида золототысячника. Мочегонная активность наблюдается благодаря эфирным маслам

любистка через вазодилатацию приносящих артериол клубочков, повышение почечной фильтрации, влияние на канальцевую реабсорбцию, а также прямое повышение осмотического давления в почечных канальцах фенолкарбоновыми кислотами. Нефропротекторное действие обусловлено уменьшением проницаемости клубочкового аппарата, что вызывает антипротеинурический эффект. Антиоксидантный эффект связан с влиянием на продукцию активных форм кислорода.

Канефрон®Н востребован как для литокINETической терапии уролитиаза (Цебан Э., 2012, Давидов М.И., 2015) [3, 10], так и для метафилактики. Целый ряд исследований продемонстрировал позитивное терапевтическое влияние Канефрона®Н при профилактике рецидивного камнеобразования (Черненко В.В., 2005), метафилактике уратного уролитиаза (Костев Ф.И., 2018), а также на почечные факторы риска камнеобразования (Гайбуллаев А.А., 2013). При этом принципиальное значение с позиции метафилактики мочекаменной болезни имеют следующие описанные авторами эффекты [1, 2, 4, 6, 7]:

- 1) снижение сатурации мочи кристаллообразующими субстанциями (уменьшение оксалурии на 19,5% через 1 месяц терапии, урикурии – на 15% через 3 месяца и 36% через 6 месяцев терапии);
- 2) нормализация экскреции магния как одного из основных природных ингибиторов кристаллизации (повышение концентрации ионов магния в моче на 19,8% через 1 месяц лечения);
- 3) противодействие вторичным факторам камнеобразования (противомикробный эффект в отношении широкого спектра уропатогенов, повышение суточного диуреза в среднем на 33,8% в условиях соблюдения оптимального водного режима, поддержание pH мочи в физиологически оптимальных пределах 6,2–6,4 при длительном применении);
- 4) снижение активности мочевого камнеобразования при изучении феномена патологической кристаллизации (Гресь А.А., Вошула В.И., 2006; Ниткин Д.М., 2006).

Дифференцированная (специфическая) медикаментозная терапия является главным компонентом специфической метафилактики при наличии факторов риска и направлена на снижение мочевой экскреции основных литогенных субстанций [11, 14–17].

Гиперкальциурия (>4 мг/кг/сутки). 30–60% пациентов с кальциевым нефролитиазом имеют гиперкальциурию при нормальном уровне кальция в сыворотке крови. Это состояние получило название идиопатической гиперкальциурии и представляет наибольший интерес при изучении уролитиаза. Идиопатическая гиперкальциурия встречается у 5–10% здоровых лиц и 50% пациентов с мочекаменной болезнью. Некоторые авторы указывают на наследственный характер идиопатической гиперкальциурии, для которой характерен аутосомно-доминантный путь наследования.

Этиологически различают 3 типа гиперкальциурии:

- интестинальный (абсорбтивный) тип – повышение абсорбции кальция из кишечника;
- почечный тип – уменьшение реабсорбции кальция почечными канальцами;
- резорбтивный тип – усиленная деминерализация костной ткани.

Описанные эффекты и доказательная база позволяют применять Канефрон®Н в неспецифической и специфической метафилактике мочекаменной болезни. Стандартная рекомендуемая схема для вторичной медицинской профилактики уролитиаза включает в себя прием препарата внутрь по 50 капель (либо 2 таблетки) 3 раза в сутки в течение 3 месяцев каждые полгода.

Абсорбтивная гиперкальциурия. Абсорбтивная гиперкальциурия является одним из наиболее частых типов метаболических нарушений при кальциевом уролитиазе. Данная метаболическая аномалия диагностируется у 50–60% пациентов с камнями из кальция оксалата. Изучение абсорбтивной гиперкальциурии выявило у этих пациентов усиление интестинального ответа на витамин D и его метаболиты, следствием чего является повышенная абсорбция кальция, повышение его уровня в сыворотке крови, нарушение паратиреоидной функции и, как результат, повышение мочевой экскреции кальция. Более 50% пациентов с абсорбтивной гиперкальциурией имеют повышенный уровень 1,25-дигидроксикальциферола (витамин D₃). Различают три типа абсорбтивной гиперкальциурии. При первом типе гиперабсорбция кальция интестинальным эпителием имеет место независимо от уровня содержания кальция в пище. Для второго типа характерна гиперабсорбция кальция интестинальным эпителием при диете с высоким содержанием кальция. Третий тип характеризуется усилением абсорбции кальция из кишечника при низком уровне фосфора в сыворотке крови, стимулирующем синтез витамина D₃. Одним из примеров абсорбтивной гиперкальциурии может служить гиперкальциемия при саркоидозе и других гранулематозных заболеваниях. Этиологически важным фактором камнеобразования при саркоидозе является продукция саркоидозной гранулемой 1,25-дигидроксикальциферола (витамин D₃). Это приводит к увеличению абсорбции кальция из кишечника, гиперкальциемии и гиперкальциурии.

Почечная гиперкальциурия. В основе почечной гиперкальциурии лежит нарушение процессов реабсорбции кальция почечными канальцами. Точная причина почечной утечки кальция неизвестна, однако очевидна несостоятельность проксимальных канальцев регулировать уровень кальция. Встречается примерно у 10% пациентов с мочекаменной болезнью. Потеря кальция с мочой вызывает снижение его уровня в сыворотке крови, что приводит к повышению выработки паратгормона (вторичный гиперпаратиреоз), увеличению синтеза витамина D₃ и усилению резорбции кальция из костной ткани.

Резорбтивная гиперкальциурия. Резорбтивная гиперкальциурия является результатом деминерализации костной ткани. Наиболее часто данный тип гиперкальциурии встречается при гиперпаратиреозе. Кость – это динамичное депо кальция, фосфора, магния и других элементов, необходимых для поддержания гомеостаза в минеральном обмене. До 99% кальция и 66% суммарного содержания фосфора содержится в костной ткани в виде фосфорно-кальциевых соединений. Фосфорно-кальциевый гомеостаз осуществляется тремя гормонами: паратгормоном, кальцитонином и витамином D. Паратгормон, представляющий собой полипептид из 84 аминокислот, влияя на активность остеокластов, приводит к растворению кристаллов гидроксиапатита с увеличением выхода кальция и фосфора в кровь. Кроме того, паратгормон усиливает реабсорбцию кальция и уменьшает реабсорбцию фосфора почечными канальцами, приводя к фосфатурии, активизирует синтез 1,25-дигидроксикальциферола, повышает активность почечного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Различают первичный гиперпаратиреоз, причиной которого являются опухоли (аденома, карцинома) паращитовидных желез или их

гиперплазия, вторичный гиперпаратиреоз, когда имеет место вторичная гиперплазия паращитовидных желез на фоне длительной гипокальциемии или гиперфосфатемии, и третичный гиперпаратиреоз, когда развивается аденома паращитовидных желез при длительно существующем вторичном гиперпаратиреозе. У 83,3% пациентов с гиперпаратиреозом в лабораторных анализах диагностируется гиперкальциурия и у 23,4% – гиперфосфатурия. Однако только 65% пациентов с гиперпаратиреозом имеют камни в мочевых путях. Гиперпаратиреоз может быть заподозрен у пациентов с мочекаменной болезнью, у которых уровень кальция в крови приближается к верхней границе нормальных значений или находится выше ее. Паратгормон должен определяться у всех пациентов с уролитиазом при содержании в сыворотке крови общего кальция более 2,5 ммоль/л и увеличении хлор-фосфорного индекса более 33. Этой категории пациентов рекомендованы трехкратное определение паратгормона в сыворотке крови, исследование уровня витамина D₃, визуализация паращитовидных желез и сцинтиграфия.

Учитывая клиническую важность типа гиперкальциурии, принципиальным становится метод дифференциальной диагностики. С этой целью используется нагрузочная проба с глюконатом кальция. Перед ее выполнением пациент в течение суток должен находиться на безмолочной диете, при этом последний прием пищи должен быть в 18 часов, а перед сном в 20 часов и в 23 часа необходимо выпить по 300 мл жидкости. После утреннего мочеиспускания в 7 часов пациент выпивает еще 300 мл жидкости, и перед завтраком собирают мочу для исследования (проба № 1). Во время завтрака в 9 часов пациент принимает внутрь глюконат кальция в дозе 1 грамм, после чего в течение 4 часов собирает мочу в отдельную емкость (проба № 2). В обеих пробах мочи исследуется количественное содержание кальция и креатинина и рассчитывается их соотношение: кальций, ммоль/л / креатинин, ммоль/л. Результаты, полученные у пациентов с МКБ, оцениваются в соответствии с приведенными ниже данными (таблица).

Пациенты с резорбтивным типом гиперкальциурии, в отличие от пациентов с почечным типом, демонстрируют высокие значения сывороточного кальция, что является дифференциальным диагностическим критерием между ними.

Пациенты с идиопатической гиперкальциурией должны получать лечение с помощью диеты с нормальным содержанием кальция (не ме-

Интерпретация результатов теста с кальциевой нагрузкой

	До нагрузки	После нагрузки
Норма: мужчины	<0,36	<0,55
Норма: женщины	<0,31	<0,55
Абсорбтивная гиперкальциурия:		
мужчины	<0,36	>0,55
женщины	<0,31	>0,55
Резорбтивная гиперкальциурия:		
мужчины	>0,36	>0,55
женщины	>0,31	>0,55
Почечная гиперкальциурия:		
мужчины	>0,36	>0,55
женщины	>0,31	>0,55

нее 500 мг и не более 1000 мг в сутки), низким содержанием животного белка (не более 1 грамма на кг веса пациента в сутки), низким содержанием соли. Дополнительно рекомендован тиазидный диуретик (гидрохлортиазид 25 мг в сутки или хлорталидон 12,5–25 мг в сутки). Если суточная экскреция кальция не может быть снижена ниже 5 ммоль путем указанных мер, дополнительно назначают медикаментозное лечение в виде алкализации мочи – калия цитрат в дозе 9–12 г (27–36 ммоль цитрата) ежедневно, причем 6 г (18 ммоль) цитрата следует назначать на вечерний прием.

В зависимости от типа гиперкальциемии рекомендуются следующие лекарственные средства.

Абсорбтивный тип гиперкальциемии:

1. Тиазидные диуретики. Гидрохлортиазид 25 мг в сутки в течение 2,5–3 мес. каждые полгода. Тиазиды оказывают прямое действие на кальциевые каналы эпителия дистальных канальцев нефронов, что приводит к усилению реабсорбции кальция и секреции натрия. Кроме того, на фоне приема тиазидов уменьшается всасывание кальция из кишечника, повышается мочевая экскреция магния и цинка, увеличивается суточный диурез.
2. Ортофосфаты. Данная группа препаратов используется как вторая линия терапии или при непереносимости тиазидов. Назначается нейтральный ортофосфат калия по 1 г в 150 мл воды 3–4 раза в сутки. Он уменьшает продукцию 1,25-дигидроксикальциферола, что приводит к снижению всасывания кальция из кишечника.
3. Препараты магния (магния цитрат, магния оксид, магния гидроксид) в дозе 200–400 мг в сутки (8,25–16,5 ммоль в сутки). Магний является ингибитором кристаллизации и агрегации оксалата кальция и комплексором оксалата в моче.
4. Алкализующие цитратные смеси. Смеси, содержащие в разных пропорциях цитрат натрия, цитрат калия, цитрат магния, принимаются в индивидуально адаптированной дозе под контролем pH мочи в пределах 6,2–7,0 в течение 2,5–3 мес. каждые полгода. Цитрат является комплексором кальция в моче, снижает сатурацию оксалата и фосфата кальция, мочевой кислоты, является ингибитором кристаллизации и агрегации.

Почечный тип гиперкальциемии:

1. Тиазидные диуретики. Гидрохлортиазид 25 мг в сутки в течение 2,5–3 мес. каждые полгода.
2. Препараты этидроновой кислоты в суточной дозе 10 мг на кг массы тела в течение 2,5–3 мес. каждые полгода.
3. Препараты магния (магния цитрат, магния оксид, магния гидроксид) в дозе 200–400 мг в сутки (8,25–16,5 ммоль в сутки).
4. Алкализующие цитратные смеси. Смеси, содержащие в разных пропорциях цитрат натрия, цитрат калия, цитрат магния, принимаются в индивидуально адаптированной дозе под контролем pH мочи в пределах 6,2–7,0 в течение 2,5–3 мес. каждые полгода.

Резорбтивный тип гиперкальциемии:

1. Препараты, содержащие кальцитонин, 50 МЕ подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю в течение 1 месяца каждые полгода.

При почечной гиперкальциемии, если суточная экскреция кальция превышает 8 ммоль, медикаментозная терапия тиазидами является обязательной, она позволяет снизить выведение кальция на 50%. При этом суммарный клинический эффект сводится к снижению рецидивного камнеобразования на 90%.

В качестве долгосрочной фитотерапии для всех пациентов с гиперкальциемией рекомендовано лекарственное средство растительного происхождения Канефрон®Н внутрь по 50 капель (либо 2 таблетки) 3 раза в сутки в течение 3 месяцев каждые полгода.

2. Препараты группы аминобифосфонатов. Алендронат натрия 10 мг в сутки или 70 мг в неделю в течение 2 недель каждые полгода. Препараты клодроновой кислоты 0,4 по 1–2 капсулы 2 раза в сутки в течение 10 дней, препараты этидроновой кислоты в суточной дозе 10 мг на кг массы тела в течение 2,5–3 мес. каждые полгода. Эта группа препаратов эффективно снижает активность остеокластов и связывает гидроксипатит в костной ткани.

Пациентам, у которых диагностирован первичный гиперпаратиреоз, рекомендовано удаление аденомы паращитовидных желез. После оперативного лечения ремиссия по нефролитиазу наблюдается у 90–100% пациентов.

Гиперурикурия (>4 ммоль/сутки). Почечная экскреция мочевой кислоты рассматривается как фактор риска образования кальциево-оксалатных камней. Повышение концентрации мочевой кислоты в моче ведет к снижению растворимости кальция оксалата и может ассоциироваться со снижением ингибиторной активности гликозаминогликанов. В случае, когда экскреция мочевой кислоты не может быть снижена ниже 4 ммоль в сутки при ограничении продуктов, богатых пуринами, следует проводить медикаментозную терапию.

Аллопуринол назначают в дозе 100–300 мг в сутки, если уровень сывороточной мочевой кислоты более 380 мкмоль/л и уровень мочевой кислоты в моче более 4 ммоль в сутки. Доза аллопуринола 100 мг в сутки назначается, если имеется повышение мочевой кислоты в моче более 4 ммоль в сутки с нормальным уровнем сывороточной мочевой кислоты.

Альтернативным препаратом вместо аллопуринола может быть фебуксостат, который назначается в дозе 80–120 мг 1 раз в сутки.

В клинических исследованиях Канефрон®Н продемонстрировал снижение экскреции мочевой кислоты, поэтому для данной категории пациентов его можно применять в качестве долгосрочной фитотерапии внутрь по 50 капель (либо 2 таблетки) 3 раза в сутки в течение 3 месяцев каждые полгода.

Гипоцитратурия (мужчины <1,7 ммоль/сутки, женщины <1,9 ммоль/сутки). Увеличение мочевой экскреции цитрата нередко является целью метафилактических рекомендаций, поскольку цитрат является комплексом кальция. Он образует плохо диссоциируемый, но растворимый комплекс с кальцием, тем самым уменьшая количество кальция, доступного для связывания с оксалатом или фосфатом. Выведение цитрата может быть усилено алкализацией путем ежедневного приема от 30 до 80 мг-экв цитрата калия или бикарбоната калия.

Цитраты формируют растворимый комплекс с кальцием преимущественно при высоких цифрах pH мочи. В ситуации, когда имеется низкий уровень экскреции цитрата, формируются кристаллы кальция оксалата. Особенно низкий уровень цитрата может наблюдаться в моче в течение ночи и ранним утром в результате нормальных циркадных ритмов. Одновременный низкий уровень pH способствует увеличению риска образования камней из кальция оксалата.

Алкализирующие цитратные смеси, содержащие в разных пропорциях цитрат натрия, цитрат калия, цитрат магния, принимаются в индивидуально адаптированной дозе под контролем pH мочи в пределах 6,2–7,0 в течение 2,5–3 мес. каждые полгода. Цитрат связывает в ком-

плексные соединения кальция в моче, снижает сатурацию оксалата и фосфата кальция, мочевой кислоты, является ингибитором кристаллизации и агрегации.

Гипероксалурия (>0,5 ммоль/сутки у взрослых). Высокий уровень оксалата в моче может быть результатом диеты с высоким содержанием оксалата или веществ, которые могут быть преобразованы в оксалат (например, добавление высоких доз витамина C), и/или из-за повышенной абсорбции оксалата с пищей в желудочно-кишечном тракте (кишечная гипероксалурия).

Кишечная гипероксалурия. Лечение кишечной гипероксалурии направлено на уменьшение всасывания оксалатов в кишечнике. Первоначальный режим состоит из обильного приема жидкости, калия щелочной соли для коррекции метаболического ацидоза, если он присутствует, и перорального приема карбоната или цитрата кальция (от 1 до 4 г в день) во время еды для связывания оксалата в просвете кишечника.

Терапевтические возможности:

1. Препараты кальция (в виде солей) в дозе 500 мг в сутки или более (употреблять вместе с мясом). При проведении данного вида лечения необходим мониторинг кальция в моче. Для пациентов с низкой экскрецией кальция: диета и минеральная вода, богатая кальцием или солями кальция.
2. Препараты магния. Лекарственные средства: магния цитрат, магния оксид, магния гидроксид в дозе 200–400 мг в день.
3. Лечение синдрома мальабсорбции, при котором в кишечнике сохраняется большое количество неабсорбируемых жирных кислот, связывающих кальций.
4. Канефрон®N внутрь по 50 капель (либо 2 таблетки) 3 раза в сутки в течение 3 мес. каждые полгода.

Первичная гипероксалурия (тип 1 и тип 2) (увеличение продукции оксалата, >1 ммоль/сутки у взрослых). Лечение этих пациентов должно проводиться в специализированных центрах, где имеется опыт лечения данного заболевания.

Терапевтические возможности:

1. Пиридоксин (витамин B₆) в дозе 100–300 мг в сутки в течение года (при регулярном контроле щавелевой кислоты в моче). Если нет эффекта после года терапии, то лечение следует прекратить. Если эффективно, то следует поддерживать данную дозу или увеличить ее до 1 г в сутки.
2. Препараты магния. Магний формирует растворимые комплексы с оксалатом и является терапевтической альтернативой цитратным смесям. Магниево-аспарагиновая кислота назначается по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 2,5–3 мес. каждые полгода.
3. Алкализующие цитратные смеси. Смеси, содержащие в разных пропорциях цитрат натрия, цитрат калия, цитрат магния, принимаются в индивидуально адаптированной дозе под контролем pH мочи в пределах 6,2–7,0 в течение 2,5–3 мес. каждые полгода.
4. Канефрон®N внутрь по 50 капель (либо 2 таблетки) 3 раза в сутки в течение 3 мес. каждые полгода.

Вторичная гипероксалурия. Вторичная гипероксалурия развивается вследствие диеты, богатой оксалатами, или употребления веществ,

которые вследствие метаболизма превращаются в оксалат: аскорбиновая кислота (более 4–5 г в сутки), метоксилфлуран, этиленгликоль.

Терапевтические возможности:

1. Препараты кальция (у пациентов с низкой экскрецией кальция: диета и минеральная вода, богатая кальцием или солями кальция). Лекарственное средство: кальций (в виде солей) в дозе 500 мг в сутки или более (употреблять вместе с мясом). При проведении данного вида лечения необходим мониторинг кальция в моче.
2. Препараты магния. Лекарственные средства: магния цитрат, магния оксид, магния гидроксид, магниевая соль аспарагиновой кислоты, назначаются по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 2,5–3 мес. каждые полгода.
3. Лечение синдрома мальабсорбции совместно с гастроэнтерологами.
4. Канефрон®Н внутрь по 50 капель (либо 2 таблетки) 3 раза в сутки в течение 3 мес. каждые полгода.

Камни из кальция фосфата. Камни из кальция фосфата растут очень быстро. Нередко к моменту постановки диагноза данный тип камней достигает больших размеров и самостоятельное их отхождение невозможно. Первым этапом лечения является удаление камня. Нередко данный тип камней ассоциирован с почечным канальцевым ацидозом. Учитывая высокий риск рецидивирования, пациенты с такими камнями требуют диспансерного наблюдения.

Терапевтические возможности:

1. При щелочной моче необходимо проводить ацидификацию мочи. Достигается это назначением L-метионина в зависимости от pH мочи по 500 мг 3–6 раз в день или аммония хлорида в зависимости от pH мочи 200–500 мг в сутки за три приема в течение 2,5–3 мес. каждые полгода.
2. При экскреции фосфатов более 35 ммоль в сутки назначается гидроксид алюминия до 3,5 г в день за 2–3 приема. Гидроксид алюминия ингибирует абсорбцию фосфата в кишечнике путем формирования нерастворимого фосфата алюминия.
3. При суточной экскреции кальция более 8 ммоль назначается гидрохлортиазид 25 мг в сутки (с медленным увеличением дозы под контролем экскреции кальция). Назначение гипотиазида показано в случае камней из брушита и у пациентов с явно выраженной гиперкальциемией (необходимо учитывать побочные эффекты препарата).

Камни из брушита в большинстве случаев являются мономинералами и имеют высокий риск рецидивирования. В этом случае необходимо исключить обструкцию мочевыводящего тракта и особое внимание уделить дилюции мочи. Это достигается употреблением большого количества жидкости под контролем плотности мочи. Необходимо добиться диуреза по крайней мере 2,0–2,5 л в сутки. Для этого необходимо выпивать 2,5–3,0 л жидкости в сутки, и очень важно, чтобы употребление жидкости было равномерным на протяжении суток. Рекомендуется выработка привычки употребления жидкости перед каждым мочеиспусканием и перед ночным сном.

Благоприятный терапевтический фон для метафилактики данного типа уролитиаза создается путем фитотерапии: Канефрон®Н внутрь по 50 капель (либо 2 таблетки) 3 раза в сутки в течение 3 мес. каждые полгода.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Векторы метафилактики кальциевого камнеобразования должны быть направлены на коррекцию метаболических нарушений камнеобразующих субстанций в крови и моче, санацию мочевыводящих путей и нормализацию значений pH мочи. Рекомендации должны разрабатываться 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 поликлиники и урологического стационара, приверженность пациента назначенному лечению приводят к существенному снижению частоты рецидива камнеобразования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gajbullaev A.A., Kariev S.S. (2013) Vliyaniye dlitel'nogo lecheniya preparatom Kanefron®N na pochechnyye faktory riska, svyazannyye s idiopatcheskim kal'tsevyim urolitiazom [Effect of long-term treatment with Canephron®N on renal risk factors associated with idiopathic calcium urolithiasis]. *Zdorov'e muzhchiny*, no 1, pp. 190–194.
2. Gres' A.A., Voshchula V.I., Rybina I.L., Shloma L.P. (2006) Mochekamennaya bolezni': opyt primeneniya i effektivnost' Kanefrona®N [Urolithiasis: experience of application and effectiveness of Canephron®N]. *Zdorov'e muzhchiny*, no 1, pp. 116–119.
3. Davidov M.I., Igoshchev A.M. (2015) Vliyaniye rastitel'nogo preparata Kanefron® N na rezul'taty distantsionnoy udarno-volnovoy litotripsii [Influence of the herbal preparation Canephron®N on the results of extracorporeal shock wave lithotripsy]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya urologiya*, no 3, pp. 82–86.
4. Kostev F.I., Krasilyuk L.I., Bahcheyev R.V., Lisak E.L., Novikov M.V. (2018) Primeneniye Kanefrona N v ambulatornoy metafilyaktike uratnogo litiaza [The use of Canephron N in outpatient metaphylaxis of urate lithiasis]. *Zdorov'e muzhchiny*, no 2, pp. 1–5.
5. Voshchula V.I. (2010) *Mochekamennaya bolezni': etiopatogenez, diagnostika, lechenie i metafilyaktika: posobie* [Urolithiasis: etiopathogenesis, diagnosis, treatment and metaphylaxis: a guide]. Minsk: Zimalet, 220 p. (in Russian)
6. Nitkin D.M. (2006) *Obosnovaniye korektsii metabolicheskikh narusheniy pri mochekamennoy bolezni* [Substantiation of correction of metabolic disorders in urolithiasis] (PhD Thesis), Mn.: BelMAPO, 22 p.
7. Chernenko V.V., Shtil'vasser L.M., Zheltovskaya N.I. (2005) Sovremennyye podhody k pro- i metafilyaktike mochekamennoy bolezni [Modern approaches to pro- and metaphylaxis of urolithiasis]. *Urologiya*, no 4, pp. 1–4.
8. Borghi L., Meschi T., Amato F. (1996) Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol*, no 155, p. 839.
9. Borghi L., Schianchi T., Meschi T. (2002) Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*, no 346, p. 77.
10. Ceban E. (2012) Efficacy of a fixed combination of Centaurii herba, Levistici radix and Rosmarini folium in Urolithiasis. *Zeitschrift fur Phytotherapie*, no 33, pp. 19–23.
11. Escibano J., Balaguer A., Pagone F. (2009) Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev*, CD 004754.
12. Ferraro P.M., Mandel E.J., Curhan G.C. (2016) Dietary Protein and Potassium, Diet-Dependent Net Acid Load, and Risk of Incident Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol*, no 11, p. 1834.
13. Ferraro P.M., Taylor E.N., Gambaro G., Curhan G.C. (2017) Vitamin D Intake and the Risk of Incident Kidney Stones. *J Urol*, no 197, p. 405.
14. Fink H.A., Wilt T.J., Eidman K.E. (2013) Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med*, no 158, p. 535.
15. Türk C. (2021) *Guidelines on urolithiasis* (Electronic resource), Eur. Assoc. of Urology. Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urolithiasis-2021.pdf>. (accessed 12 April 2021).
16. Johri N., Cooper B. (2010) An update and practical guide to renal stone management. *Nephron Clin. Pract.*, vol. 116, no 3, pp. 159–171.
17. Qaseem A., Dallas P., Forciea M.A. (2014) Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, no 161, p. 659.
18. Taylor E.N., Curhan G.C. (2007) Oxalate intake and the risk for nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*, no 18, p. 2198.

Подана/Submitted: 20.09.2021

Принята/Accepted: 22.10.2021

Контакты/Contacts: nitkin@tut.by