

# Особливості етіології, патофізіології та лікування уратного нефролітіазу

*У статті провідних спеціалістів: Т.Н. Mehta (відділення медицини Медичного центру Лангон при Нью-Йоркському університеті) та D.S. Goldfarb (відділ нефрології Медичного центру порту Нью-Йорка міністерства у справах ветеранів США) висвітлено особливості етіології, патогенезу та лікування уратного нефролітіазу як патології, що тісно пов'язана з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) і метаболічним синдромом (МС), при яких спостерігається зниження рН сечі.*

Незважаючи на те, що на долю каменів із солей сечової кислоти (СК) загалом припадає 10-15% від усіх випадків нефролітіазу, в пацієнтів групи підвищеного ризику цей показник є вищим. Як мінімум 60% ниркових каменів у хворих на ЦД, з надмірною вагою або МС можуть складатися із СК (Ekeruo W.O. et al., 2003). Хоча тип конкрементів, з яким асоціюється ріст захворюваності нефролітіазом останніми роками по всьому світу, ще точно не відомий (Stamatelou K.K. et al., 2003), підвищення поширеності факторів ризику утворення уратних каменів, а саме ожиріння, ЦД і МС, свідчить про їх значущу роль в даному контексті. Вищезгадані фактори ризику утворення конкрементів із СК пов'язані з наявністю надмірно кислої реакції сечі, що призводить до осадження і кристалізації СК та її солей. Встановлення діагнозу уратного нефролітіазу є вкрай важливим з огляду на те, що його розвитку можна відносно легше запобігти порівняно з кальцієвими каменями. Простим принципом, необхідним для успішної профілактики, є олужнення сечі, а не зниження синтезу СК за допомогою інгібування ксантиндегідрогенази (КДГ).

## Епідеміологічні дані

Уратний нефролітіаз зустрічається в 7-10% випадків у структурі загальної захворюваності на сечокам'яну хворобу в США. Його поширеність варіює залежно від клімату, етнічної приналежності та географічного положення. В інших країнах світу частота виявлення каме-

нів із СК коливається від 4% у Швеції до 15% в Японії, від 20-25% у Німеччині до 40% в Ізраїлі.

Аналіз кількох ретроспективних досліджень показав, що конкременти із СК частіше зустрічаються у хворих на нефролітіаз, які страждають на ЦД, ожиріння або МС, порівняно з пацієнтами без таких порушень (Daudon M., Lacour V., Jungers P., 2005; 2006). У цих дослідженнях знижений рівень рН сечі розглядається як першопричина формування уратних каменів (Maalouf N.M. et al., 2004).

## Діагностика уратного нефролітіазу

Зазвичай пацієнти цієї категорії звертаються до клініки з ознаками гострої ниркової кольки, що супроводжується інтенсивним болем, який спускається з бічної ділянки живота до низу. При проходженні каменя по сечоводу біль іррадіює в ділянку таза та статевих органів. У хворих також можуть спостерігатися й інші симптоми – нудота, блювання, підвищене потовиділення та гематурія. При зборі анамнезу особливо увагу слід звернути на наявність випадків сечокам'яної хвороби у членів родини, прийом лікарських засобів, особливості харчового раціону, зокрема надмірне споживання білків тваринного походження. У пацієнта потрібно з'ясувати, чи відбулися зміни в його масі тіла і чи наявні у нього фактори ризику МС. Про це варто пам'ятати, оскільки збільшення ваги корелює з високою поширеністю нефролітіазу, в т.ч. уратного. Діету Аткинса (з високим вмістом тваринного білка і низьким відсотком вуглеводів) пов'язують із підвищеним утворенням ниркових конкрементів, які часто можуть складатися із СК, хоча дослідження з цього приводу є поодинокими (Furth S.L. et al., 2000). В осіб з хронічною діареєю та іншими кишковими розладами може спостерігатися метаболічний ацидоз того чи іншого ступеня, при якому сеча має кислу реакцію (Parks J.H. et al., 2003). При фізикальному обстеженні у таких пацієнтів відсутні специфічні прояви захворювання.

Комп'ютерну томографію вважають загальноприйнятим радіологічним методом діагностики ниркової кольки (Heidenreich A. et al., 2002). Вимірювання щільності каменів в одиницях шкали Хаунсфілда можна проводити для визначення їхнього хімічного складу, припускаючи, що більша щільність властива конкрементам з кальцію, менша – із СК (Nakada S.Y. et al., 2000). Проміжні значення за цією шкалою можуть свідчити про наявність змішаних кальцієво-уратних каменів. Однак повторне опромінення при комп'ютерній томографії є небажаним у пацієнтів з чіткою інформацією в історії хвороби щодо особливостей проходження каменів і типовими епізодами ниркової кольки.

При УЗД нирок можуть не візуалізуватися камені в сечоводі і тазу, проте цей метод є чутливим при гідронефрозі. За допомогою ультразвуку не можна розрізнити – конкремент утворений із солей кальцію чи СК. Оглядова рентгенографія черевної порожнини може бути корисною у разі наявності лише рентгенконтрастних кальцієвмісних каменів, на відміну від рентгенпрозорних конкрементів із СК, яких видно не буде. Однак дрібні кальцієві камені на рентгенограмі можна не побачити через скупчення газів і калових мас у кишечнику.

Деякі захворювання, такі як апендицит, холецистит, дивертикуліт та гінекологічна патологія, можуть проявлятися схожими симптомами, тому для встановлення точного діагнозу їх необхідно виключити, особливо в осіб без наявності в анамнезі нефролітіазу.

При магнітно-резонансній томографії ниркові камені погано візуалізуються, тому вона не показана для обстеження пацієнтів з нирковою колькою.

### Метаболізм сечової кислоти

СК – кінцевий продукт обміну пуринових сполук в організмі людини, ендогенно синтезованих або отриманих з харчових продуктів. Ці пуринові мононуклеотиди розпадаються на гіпоксантин і гуанін, які метаболізуються в ксантин, а потім необоротно – в СК за допомогою ферменту КДГ (Agarwal A. et al., 2011). Необхідно звернути увагу, що вищезгаданий фермент часто називають ксантиноксидазою або альтернативно – ксантиноксидоредуктазою, проте здебільшого він перебуває в дегідрогеназній формі, аніж в оксидазній. Саме тому КДГ є більш виправданою аббревіатурою.

Надмірне споживання продуктів, багатих на пурини, може призвести до гіперурикозурії у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Разом із тим при патологічних станах, що характеризуються інтенсифікацією поділу клітин (наприклад при лейкемії, лімфомі або лімфопроліферативних захворюваннях, які лікують за допомогою хіміотерапії), розпад клітин веде

до збільшення пуринового навантаження і катаболізму. У результаті цього спостерігаються підвищення концентрації уратів в плазмі крові та збільшення урикозурії. Обмеження споживання білків тваринного походження та інгібування КДГ за допомогою речовини пуринової (алопуринолу) або непуринової (фєбуксостат) природи сприятиме зменшенню утворення СК.

Приблизно третина щоденно синтезованої СК метаболізується в шлунково-кишковому тракті за рахунок бактерій товстого кишечника, які повністю розщеплюють її до вуглекислого газу та аміаку. Решта СК виводиться нирками; екскреція уратів відбувається майже виключно в проксимальних каналцях нефрону.

СК є слабкою кислотою з показником кислотності  $pK_a$  5,75 в крові та 5,35 в сечі для цієї рівноважної реакції:  $СК \leftrightarrow \text{урати} + H^+$ .

При фізіологічному рН артеріальної крові 7,40 більша частина СК циркулює в іонізованій формі у вигляді уратів. Протонована СК є набагато менш розчинною, ніж її аніонний урат. При рН сечі < 5,5 вона стає перенасиченою погано розчинною, недисоційованою або протонованою СК, що зумовлює утворення каменів навіть за нормоурикозурії (слід зауважити, що подагра спричинена осадженням в суглобах мононатрієвого урату, який кристалізується, і це не характерно для нефролітіазу). Таким чином, рН сечі є основним чинником, що визначає розчинність і осадження СК (Maalouf N.M. et al., 2004).

На рисунку продемонстровано значний вплив підвищення рН на зменшення кількості недисоційованої, погано розчинної СК. При рН сечі 6,5 конкременти не утворюватимуться, тому що навіть висока загальна концентрація СК не відобразиться на збільшенні кількості протонованої СК. З іншого боку, при рН сечі 5,0 навіть відносно мале щоденне навантаження СК може призвести до формування каменів.

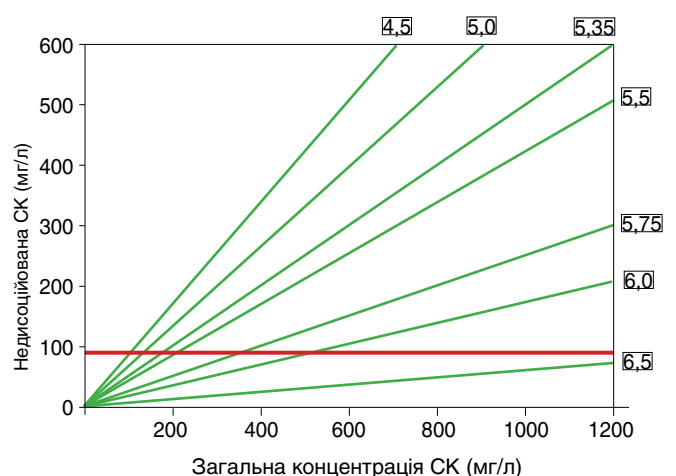


Рисунок. Номограма залежності концентрації недисоційованої СК від показника рН сечі і загальної концентрації СК. Межа розчинності СК помічена заштрихованою смужкою ( $96,6 \pm 2$  мг/л) (Coe F.L., 1983)

## Патофізіологія та етіологія уратного нефролітіазу

Три основні порушення, що призводять до осадження СК і каменеутворення, включають низький рН сечі, зменшення об'єму сечі та гіперурикозурию. У пацієнтів з каменями із СК найбільш важливим і превалюючим з них є стійка кисла реакція сечі.

До факторів ризику формування конкрементів із СК належать наступні.

### Низький рН сечі:

- патологічні стани, пов'язані з інсулінорезистентністю, у т.ч. ЦД 2-го типу, ожиріння, МС;
- хронічна діарея, гастроентеростомія;
- ідіопатична кисла реакція сечі;
- подагра;
- надмірне споживання білків тваринного походження;
- лактоацидоз на фоні фізичної активності;
- зменшення амонієгенезу.

### Зменшення об'єму сечі:

- хронічна діарея;
- надмірне потовиділення.

### Гіперурикозурія:

- спадкові ензимопатії;
- подагра;
- прийом урикозуричних препаратів;
- мієлопроліферативні захворювання;
- лізис пухлин, індукований хіміотерапією;
- гемолітична анемія.

### Стійке зниження рН сечі

Стійкий зсув реакції сечі в кислий бік є найбільш важливим етіологічним чинником, що призводить до кристалізації СК. Основними джерелами утворення СК є синтез *de novo*, розпад тканин і харчовий раціон (Frassetto L.A. et al., 2006). Загальне кислотоутворення в організмі в основному відбувається за рахунок окислення сірковмісних і катіонних амінокислот. Для підтримки кислотно-лужного балансу нирки повинні виводити 50-100 ммоль/л іонів водню щодня (~ 1 ммоль/кг маси тіла). Ниркова екскреція кислоти досягається або за рахунок секреції іонів водню через натрій-водневий антипорт у проксимальному відділі нефрону, або за допомогою активного протон-АТФазного насоса в дистальному відділі нефрону. Існують дві системи, що відповідають за буферизацію вільних іонів водню в сечі для підтримання їх концентрації на дуже низькому рівні, – фосфатна й амонієва буферні системи.

У дослідженні K. Sakhaee et al. (2006) порівняли хімічний склад сечі протягом 24-годинного періоду у хворих на ідіопатичний уратний нефролітіаз і здорових добровольців. Усі обстежувані дотримувалися однієї метаболічної дієти, що дало можливість виключити вплив вживаної їжі на екскрецію кислот та оцінити рівень ендогенної гіперсекреції кислот. У результаті було встановлено, що середній 24-годинний показ-

ник рН сечі у пацієнтів з каменями із СК був значно нижчим, ніж у контрольній групі.

Відомо, що рівень рН сечі варіює протягом дня (циркадний ритм) і підтримується в діапазоні 5,5-6,5. У недавньому дослідженні вчені визначали хімічний склад сироватки крові та сечі у здорових людей і пацієнтів з уратними конкрементами, які дотримувалися суворої метаболічної дієти. В обох групах відмічено однакове добове коливання рівня рН сечі. Однак в осіб з каменями із СК підтримувався середній показник рН сечі < 5,6 протягом усього дня, що призводило до осадження СК (Cameron M. et al., 2012). Екскреція загальної кількості СК була однаковою в обох групах, проте у хворих на уратний нефролітіаз діагностовано стійке підвищення вмісту в сечі погано розчинної, недисоційованої СК через надмірно кислу реакцію сечі.

Два основні фактори, що відповідальні за надмірно низький рН сечі, являють собою комбінацію збільшеного ендогенного кислотоутворення і порушеного амонієгенезу в ниркових каналцях. Ожиріння, ЦД 2-го типу та МС – патології, пов'язані з надмірно кислою реакцією сечі, які набагато частіше діагностують у пацієнтів з уратним нефролітіазом у порівнянні з популяцією осіб з іншими видами каменів.

ЦД 2-го типу та ожиріння асоціюються з надмірно низьким рН сечі, що веде до формування каменів із СК (Maalouf N.M. et al., 2004; Daudon M. et al., 2006; Taylor E.N., Curhan G.C., 2006). При підвищенні індексу маси тіла зростає поширеність сечокам'яної хвороби незалежно від наявності або відсутності діабету, у той час як у хворих на ЦД мають місце вищі показники каменеутворення із СК при будь-якому індексі маси тіла (Daudon M. et al., 2006). N.M. Maalouf et al. (2010) провели дослідження за участю добровольців з/без ЦД 2-го типу, які не мали в анамнезі випадків нефролітіазу. Учасники дотримувалися метаболічної дієти, прихильність до якої була підтверджена подібними значеннями екскреції із сечею сульфату і калію. У пацієнтів із ЦД 2-го типу встановлено помітно більш виражену надмірну екскрецію кислот, що є фактором ризику формування каменів із СК. Крім того, у хворих на ЦД 2-го типу мало місце порушення роботи амонієвого буфера (Cameron M.A. et al., 2006). Ці дві обставини (збільшення кислотоутворення і зниження синтезу амонію) сприяють більш низькому рН сечі та гіпоцитратурії.

У пацієнтів з каменями із СК проявляється багато компонентів МС, включаючи гіпертензію, ожиріння, гіперглікемію та дисліпідемію, і всі вони пов'язані з інсулінорезистентністю. Результати поперечного дослідження продемонстрували прогресуюче зниження рН сечі при збільшенні кількості компонентів МС в осіб без нефролітіазу (Maalouf N.M. et al., 2007).

Вперше зв'язок між інсулінорезистентністю, рН сечі та амонієгенезом був продемонстрований N. Abate et al. (2004) при використанні еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту у пацієнтів з сечокислим нефролітіазом. Учасники дослідження з цим діагнозом і здорові добровольці пройшли вищезгаданий тест після того, як дотримувалися метаболічної дієти протягом попередніх 4 днів. У хворих з уратними каменями діагностовано інсулінорезистентність, про існування якої можна було судити за порушенням утилізації глюкози. В осіб без нефролітіазу гіперінсулінемія підвищувала рН сечі та екскрецію аміаку із сечею. Це дослідження показало потенційну роль інсулінорезистентності в порушенні екскреції іонів амонію і, таким чином, зниженні рН сечі.

Зміни в синтезі аміаку в нирках спричиняють порушення буферної ємності і зниження рН сечі. Результати декількох досліджень свідчать, що хворі з уратними каменями, які дотримуються контрольованої дієти, екскретують меншу кількість амонію і, відповідно, у них компенсаторно підвищується відсоток титрованої кислотності (Sakhae K. et al., 2002; Cameron M.A. et al., 2006).

Етіологія порушень амонієгенезу залишається не до кінця вивченою. У серії експериментів I.A. Bobulescu et al. (2008, 2009) дійшли висновку, що накопичення жиру в нирках (або нирковий стеатоз) пов'язане з порушенням активності натрій-водневого антипорту в апікальній мембрані проксимальних каналців. Оскільки натрій-водневий антипорт відповідає за екскрецію амонію, його знижена активність спричиняє порушення виведення амонію. Відносний дефіцит сечового буфера призводить до стійкої кислої реакції сечі.

#### **Зменшення об'єму сечі**

У пацієнтів із хронічною діареєю та кишковими стомами мають місце системний метаболічний ацидоз, низький рН сечі і зменшення об'єму сечі, які сприяють утворенню каменів із СК. У дослідженні J.H. Parks et al. (2003) за участю хворих на нефролітіаз з/без патології кишечника встановили, що у пацієнтів після оперативних втручань на товстому кишечнику спостерігається зменшення об'єму і зниження рН сечі, що підвищує суперсатурацію СК. Результатом цього є більш висока частота формування уратних конкрементів. Збільшення об'єму сечі, ймовірно, буде відігравати важливу роль в профілактиці каменеутворення, однак сьогодні поки не проведено клінічних випробувань з вивчення цього питання.

#### **Лікування**

##### **Питний режим і дієта**

Найпершим лікувальним заходом при веденні пацієнтів з уратним нефролітіазом є збільшен-

ня споживання рідини – не менше 3 л, для забезпечення добового діурезу як мінімум – 2,5 л. Збільшення об'єму сечі приведе до зниження суперсатурації СК. Хоча жодних інтервенційних досліджень з вивчення ефектів від збільшення об'єму сечі у пацієнтів з уратними каменями не проводилось, учені довели, що збільшення об'єму сечі є ефективним заходом щодо зниження показника рецидивування кальцієвого нефролітіазу на 40-50% (Borghi L. et al., 1996). Перевірка гіпотези, чи буде збільшення об'єму сечі без застосування олузнюючих препаратів достатнім для запобігання уратному нефролітіазу, не проводилась.

Пацієнтам з уратними каменями рекомендовано обмеження вживання білкових продуктів тваринного походження (м'яса, риби та птиці) до денної норми 0,8 г/кг/доб і заміна їх свіжими фруктами та овочами. Дотримання вищезначеної дієти сприятиме зменшенню екскреції уратів із сечею та алкалізації сечі (Meschi T. et al., 2004). Разом із тим значимість корекції харчового раціону в профілактиці уратного нефролітіазу не була досліджена, про її ефективність порівняно з цитратною терапією даних немає.

#### **Медикаментозна терапія**

Мета лікування уратного нефролітіазу полягає у збільшенні розчинності СК у сечі і зниженні її концентрації шляхом підвищення рН сечі. Отже, при цьому буде збільшуватися кількість розчинних уратів та зменшуватися – погано розчинної, недисоційованої СК. Слід розрізняти терапевтичні підходи у разі наявності у пацієнта каменів і потреби в їх розчиненні та ситуацію, коли конкременти відсутні, і основна мета полягає в профілактиці їх утворення. Цілодобове олузнення сечі у спробі розчинити камені можна здійснювати при застосуванні калію цитрату або бікарбонату для підтримання протягом 24 год рівня рН сечі у діапазоні між 6 і 6,5 (Pak S.Y. et al., 1986). Цитратна терапія також рекомендована пацієнтам, які проходять ударно-хвильову літотрипсію, для розчинення залишкових фрагментів після процедури. Цитрат калію можна призначати в початковій дозі 30-40 ммоль/доб і підвищувати її до 100 ммоль/доб у 2-3 прийоми. Вищі дози показані хворим з більш низьким рН сечі, особливо пацієнтам з хронічною діареєю або синдромом короткого кишечника. Обмеженням щодо застосування препаратів цієї групи є диспепсія (печія), яка частіше зустрічається у літніх людей. Іншим потенційним побічним ефектом терапії є гіперкаліємія, особливо у хворих на ЦД, пацієнтів, які приймають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, а також в осіб зі зниженою клубочковою фільтрацією. У таких випадках необхідно вимірювати рівень калію в сироватці



крові через 2-4 тиж від початку лікування. Натрію цитрат або бікарбонат – препарати другої лінії терапії хворих на уратний нефролітиаз із непереносимістю калію цитрату або бікарбонату.

Профілактика рецидивів уратного нефролітазу може потребувати проведення менш ніж 24-годинної алкалізації. У даному випадку рекомендовано один прийом препаратів у нічний час дозою 20-30 ммоль для досягнення рН сечі 6,5 щонайменше 1 раз на добу (Rodman J.S., 2002).

Варто заохочувати пацієнтів на початку прийому цитратних препаратів або при зміні їх дозування використовувати тест-смужки для визначення рН сечі 1 раз в день у різний час. Тестування рН сечі протягом доби може також бути корисним для оцінки кількості спожитого білка і кислот із харчових продуктів. Практичний досвід показує, що при достатньому олужненні сечі лікування нефролітазу буде успішним, незважаючи на неспроможність обмежити споживання тваринних білків.

Інгібітор карбоангідази ацетазоламід було запропоновано додатково призначати до стандартної олужнюючої терапії уратних каменів (Sterrett S.P. et al., 2008). Механізм його дії пов'язаний зі зменшенням поглинання бікарбонату в проксимальних каналцях і пригніченням секреції іонів водню в дистальних каналцях, що проявляється в підвищенні рН сечі. Однак чимало лікарів не впевнені та скептично ставляться до безпечності лікування цим препаратом довгостроковим курсом через виникнення серйозних побічних ефектів. Бікарбонатурія, що виникає при застосуванні ацетазоламіду, призводить до втрати калію і як результат – до гіпокаліємії, тому в такому разі показаний прийом калію цитрату. Підвищення рН сечі може підвищувати ризик утворення фосфатно-кальцієвих каменів внаслідок гіперкальціурії і гіпоцитратурії на фоні метаболічного ацидозу. Такі конкременти часто виявляють після прийому топірамату – інгібітора карбоангідази, що використовується для лікування епілептичних випадків і мігрені (Welch B.J. et al., 2006). Метаболічний ацидоз і гіперкальціурія, швидше за все, мають тривалий негативний вплив на мінеральну щільність кісткової тканини (Goldfarb D.S., 2011).

### Зменшення урикозурії

Інгібітор КДГ алопуринол показаний пацієнтам з первинною подагрою, гіперурикемією і гіперурикозурією, однак його роль у запобіганні уратному нефролітазу є незрозумілою. Як видно з рисунка, при досягненні підвищення рН сечі інгібування КДГ навряд чи покращить профілактику каменеутворення; з іншого боку, якщо олужнення сечі не вдалося досягти, зменшення урикозурії буде недостатньо. Тому алопуринол слід призначати пацієнтам

## Швидкорозчинні шипучі таблетки

# Блемарен®

**Для лікування, профілактики та метафілактики сечокам'яної хвороби**

**Шипучі таблетки № 80**

### Блемарен®

Для лікування і профілактики сечокам'яної хвороби

1 шипуча таблетка містить: кислота лимонна безводна – 1197,0 мг, тринагію цитрат безводний – 835,5 мг, калію гідрокарбонат – 967,5 мг

Допоміжні речовини: лактози, манітолу, ароматизатор лимонний, сахарин натрію, кислота аспіринова, мікродоза 6500

Регистр. № UA9419/01/01

виробник ГмбХ Спелл 7, 39116 Мерзебург Навчнина

esparma ARZNEIMITTEL

- Оптимізує рівень рН сечі
- Сприяє розчиненню сечокислых та змішаних конкрементів
- Використовується для підготовки до ДЛТ
- Дозволяє контролювати ефективність лікування за допомогою індикаторних смужок

Р. п. № UA/9419/01/01  
 Інформація для професійної діяльності медичних працівників. Склад: кислота лимонна безводна 1197 мг, тринагію цитрат безводний 835,5 мг, калію гідрокарбонат 967,5 мг. Лікарська форма. Таблетки шипучі. Замовник: Еспарма ГмбХ. Виробник: Альфамаед Фарбл Арцнейміттель ГмбХ, Хілдербранд 12, 37081 Геттінген, Німеччина. Фармакологічна група. Засоби, що сприяють розчиненню сечових конкрементів. Показання. Літоліз уратних конкрементів у сечових шляхах і профілактика їх первинного та повторного утворення; літоліз змішаних уратно-оксалатних конкрементів; профілактика кальцій-оксалатних; олужнення сечі при проведенні цитостатичної терапії під час застосування урикозуричних препаратів, при лікуванні пацієнтів із цистинними конкрементами, а також при нирковому каналцевому ацидозі із фосфатним літазом; як допоміжний засіб при лікуванні гіперурикемії інгібіторами ксантиноксидази (наприклад, при подагрі); як ад'ювант у складі комбінованої симптоматичної терапії пізньої порфірії шкіри. Протипоказання. Порушення ексреторної функції нирок, ГНН, ХНН у фазі декомпенсації; гострі порушення КОР (метаболічний алкалоз); інфекції сечових шляхів, спричинені бактеріями, які розщеплюють сечовину (небезпека утворення струвечних конкрементів); суворя безсольова дієта; періодичний гіперкаліємічний параліз. Побічні ефекти. У деяких випадках можлива поява шлунково-кишкових розладів у схвильованих до них пацієнтів (відрижка, печія, біль у животі, метеоризм, діарея). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво в Україні: вул. Раїси Окіпної, 117, м. Київ, 02002, www.esparma.com.ua

## ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ ЦИТРАТНОЇ ТЕРАПІЇ

www.esparma.com.ua

із захворюваннями кишечника, в яких алкалізація не завжди може бути ефективною.

Оскільки КДГ каталізує перетворення гіпоксантину в ксантин, а ксантин в СК, прийом алопуринолу зрідка може призводити до гіперксантинурії та формування ксантинових каменів. Звичайна доза алопуринолу становить 100-300 мг/доб, що необхідно для зменшення екскреції СК із сечею на 30-50%. Несприятливі наслідки такого лікування частіше мають місце у пацієнтів зі зниженою клубочковою фільтрацією або в осіб, які приймають тіазиди, і включають шлунково-кишкові розлади і таке потенційно небезпечне для життя ускладнення, як синдром гіперчутливості/синдром Стівенса – Джонсона. Препарат рекомбінантного ферменту урикази разбуриказа трансформує СК до більш розчинного алантоїну і натепер є кращим засобом для профілактичного лікування у пацієнтів з ризиком розвитку синдрому лізису пухлини, індукованого хіміотерапією. Фебуксостат – більш новий аналог інгібітора КДГ непуринового походження, який використовується у хворих на подагру з гіперурикемією. Як і алопуринол, фебуксостат може бути ефективним у запобіганні каменеутворенню у хворих на кальцієвий нефролітіаз із гіперурикозурією (Goldfarb D.S., 2011).

#### Гіперурикозурія та кальцієві камені

Гіперурикозурія, на думку вчених, виступає фактором ризику утворення кальцієвих каменів. Наявність у розчині СК знижує розчинність оксалату кальцію, і це явище отримало назву «висолювання». Даний механізм відрізняється від епітаксії, при якій один кристал слугує осередком для формування іншого. Феномен висолювання *in vitro* оксалату кальцію СК лише частково визнається доказовою медициною, оскільки не всі епідеміологічні дані свідчать,

що гіперурикозурія є фактором ризику утворення кальцієвих каменів. Так, в одному великому проспективному обсерваційному дослідженні авторам не вдалося підтвердити цей зв'язок (Curhan G.C., Taylor E.N., 2008). Разом із тим в іншому невеликому рандомізованому клінічному дослідженні встановлено, що в чоловіків з гіперурикозурією відсутність гіперкальціурії асоціювалася зі значним зниженням показника рецидивування нефролітіазу через 3 роки (Ettinger B. et al., 1986). Чи буде застосування інгібіторів КДГ мати той самий ефект у жінок або в осіб з гіперкальціурією, залишається невідомим. Інгібітори КДГ будуть корисними у пацієнтів з уратними і кальцієвими каменями з гіперурикозурією внаслідок мієлопроліферативних захворювань, вроджених порушень метаболізму або гемолітичної анемії.

#### Висновки

У ході досліджень вченими доведено сильний кореляційний зв'язок між ожирінням, ЦД і МС як причинами низького рН сечі і уратним нефролітіазом. Кисла реакція сечі є основним фактором ризику формування каменів із СК. На відміну від кальцієвих конкрементів, урати можна розчинити за допомогою препаратів, що олужнюють сечу (цитратів), а також лікарських засобів, які зменшують утворення СК. Основним терапевтичним підходом при веденні пацієнтів з уратним нефролітіазом є підвищення рН сечі за рахунок цитратної терапії, при цьому інгібітори КДГ слід призначати виключно за неможливості досягнення алкалізації сечі.

*Огляд підготувала Марина Малей*

*За матеріалами: T.H. Mehta, D.S. Goldfarb. Uric Acid Stones and Hyperuricosuria. Advances in Chronic Kidney Disease, Vol 19, No 6 (November), 2012: pp 413-418.*