

## ВПЛИВ МЕТАФІЛАКТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЦИТРАТНИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ФАКТОРИ РИЗИКУ РЕЦИДИВНОГО НЕФРОЛІТІАЗУ

Ф.З. Гайсенюк, В.В. Когут, А.Ю. Гурженко  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

**Резюме.** Вивчений вплив лимонної кислоти та її солей на фактори ризику рецидивного нефролітазу. Доведена необхідність призначення цитратних препаратів після звільнення сечових шляхів від конкрементів.

**Ключові слова:** гіпоцитратурія, цитратні суміші, фактори ризику нефролітазу.

**Вступ.** Сечокам'яна хвороба (СКХ) вражає від 1 до 3 % дорослого населення планети. Нефролітаз сьогодні має не тільки медичне, але й велике соціально значення [1, 6, 7].

Важливою проблемою в лікуванні нефролітазу залишається проблема рецидивного каменеутворення. Рецидивний нефролітаз у структурі СКХ становить до 53 % у перші 3 роки після звільнення сечових шляхів від конкременту, із них 90-95 % рецидивів відбувається в перший рік після видалення каменів. За мінеральним складом перше місце посідає щавлевокислий літаз, на який припадає 50-60 %, від 7 до 30 % припадає на сечокислий літаз, близько 10 % – на фосфорнокислий. Цистиновий літаз складає від 1 до 3 % випадків нефролітазу [2, 3, 4, 9]. Звільнення сечових шляхів хворих від каменя не є патогенетичним лікуванням уролітазу, а тільки паліативним заходом, що тимчасово звільняє сечові шляхи від каменів.

Одним із перспективних напрямків вивчення механізму каменеутворення та патогенезу сечокам'яної хвороби є інгібітори утворення каменя, серед яких головну роль відіграє лимонна кислота та її солі. Перспективним напрямком метафілактики СКХ вважається:

- вивчення ролі інгібіторів каменеутворення у сечових шляхах;
- розробка методів лікування, що спрямовані на корекцію вмісту цих речовин у сечі. Одним із найважливіших природних інгібіторів сечі є цитрат.

Сечокам'яна хвороба супроводжується гіпоцитратурією в 19-63 % випадків. При цьому стані сеча пацієнтів характеризується підвищеною схильністю до каменеутворення, що є результатом недостатньої інгібуючої дії цитрату [10, 12, 14].

В організмі людини існують певні чинники, які впливають на рівень реабсорбції цитрату та визначають фракцію цитрату, що екскретується. Найголовніші з них – це зміни кислотно-лужного балансу. Середовище в просвіті нефронів в умовах метабо-

лічного ацидозу має різко кислу реакцію. При цьому підвищується окислення цитрату в мітохондріях епітелію та знижується цитозольна фракція цитрату, що стимулює його реабсорбцію. За рахунок великої фракції цитрату, що реабсорбується, знижується кількість цитрату в сечі, зменшуючи її інгібіторну активність та підвищуючи ризик каменеутворення [5, 9, 11, 15].

Протилежне спостерігається при метаболічному алкалозі. При цьому гальмується окислення цитрату в мітохондріях, підвищується цитозольна фракція цитрату, що гальмує реабсорбцію цитрату з просвіту нефрону. За рахунок цього сечова фракція цитрату збільшується [7, 15].

Ще одна причина, яка впливає на рівень екскреції цитратів, це гіпокаліємія, що спричиняє інтрацелюлярний ацидоз. При цьому, екскреція цитрату зменшується тим же механізмом, що й при метаболічному ацидозі [8, 13, 15].

Органічні кислоти стимулюють інтраренальний синтез цитрату, виступаючи як субстрат.

Гормони та вітаміни також впливають на екскрецію цитратів. Збільшують екскрецію цитрату: прогестерон, естрогени, кальцитонін, паратгормон, вітамін Д, а андрогени, навпаки, знижують. Нижня межа нормального вмісту цитрату в середньому складає 320 мг/день, незалежно від віку та статі [4, 6].

**Мета роботи** – вивчення впливу терапії цитратною сумішшю в комплексі метафілактичних заходів при кальцій-оксалатному нефролітазі на фактори ризику рецидиву цієї хвороби.

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідженні приймало участь 63 хворих на кальцій-оксалатний нефролітаз, які знаходились на обстеженні та стаціонарному лікуванні в урологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні №6 із 2005 по 2008 роки.

Усім хворим після звільнення сечових шляхів від каменів був призначений курс метафілактичних заходів, який включав симптоматичну медикаментозну терапію (за виключенням препаратів, які впли-

вають безпосередньо на рН сечі), фітотерапію препаратами із сечогінними та протизапальними властивостями, дієтотерапію з обмеженням продуктів, багатих на оксалати, вживання лужних мінеральних вод.

Хворі були розподілені на дві групи. Основна група складалась із 49 пацієнтів, які разом із зазначеним курсом протирецидивного лікування отримували цитратну суміш Блемарен ("Еспарма", Німеччина). Контрольна група, складалась із 14 хворих на сечокам'яну хворобу, в яких з метафілактичної схеми лікування цитратна суміш була виключена.

Видалення каменів проводилося різними методами залежно від індивідуальних показань до того чи іншого методу лікування з урахуванням перебігу хвороби, розмірів та розташування конкрементів, наявності ускладнень хвороби, загального стану хворого, наявності супутніх хвороб.

Хворі основної та контрольної груп починали отримувати комплекс метафілактичних заходів на 2-3 добу після звільнення сечових шляхів від каменя. Період лікування становив 12 місяців з моменту призначення метафілактичного лікування. Контрольні обстеження хворих проводили через 2, 6 та 12 місяців із початку проведення метафілактики. Окрім загальноклінічного обстеження, аналіз динаміки факторів ризику нефролітіазу проводився шляхом визначення вмісту сечової кислоти в крові, рН сечі, кількості у сечі щавлевої, сечової кислоти, кальцію, цитратів, добовий діурез. Усім хворим проводили УЗД нирок та сечових шляхів, оглядову та екскреторну урографію, у разі потреби виконували радіоізотопну ренографію, комп'ютерну томографію. Аналіз мінерального складу конкременту визначали методом рентгеноструктурного аналізу.

Оцінка ефективності цитратної терапії проводилась на підставі порівняння лабораторних та клінічних даних, отриманих в основній та контрольній групах через зазначені терміни обстеження після початку протирецидивної терапії.

**Результати та їх обговорення.** Обстеження хворих, які проводились до видалення каменя з сечових шляхів, показали наявність гіпоцитратурії (концентрації цитратів у сечі менше ніж 2,4 ммоль/добу) у 47 хворих (74,6%). Початкові дані по стану каменеутворюючих сечової та щавлевої кислот сечі, рН сечі, сечової кислоти сироватки крові дозволили визначити 3 типи хворих:

1 тип – поєднання гіперурикемії з гіперурикозурією та гіпероксалурією – 37 (58,7%) хворих;

2 тип – хворі з наявністю гіперурикемії та гіпероксалурії – 5 (7,9%) хворих;

3 тип – хворі тільки з гіпероксалурією на тлі нормальних показників вмісту сечової кислоти в сироватці крові та сечі – 21 (33,3%) хворий (табл. 1).

#### Динаміка змін вмісту цитратів у сечі хворих при проведенні метафілактичних заходів (ммоль/д)

Групи	Метафілактичне лікування хворих			
	до призначення лікування	через 2 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
I основна	1,94±0,27	2,48±0,09*	2,45±0,16	2,57±0,14*
II основна	2,14±0,19	2,33±0,17	2,46±0,10*	2,48±0,08*
Контрольна	1,98±0,25	2,12±0,14	2,13±0,11	2,13±0,12

Примітка. \* р<0,05 вірогідність різниці показників між основними групами та контрольною групою

Таблиця 1

#### Типи хворих за станом факторів ризику нефролітіазу

Тип	Фактори ризику нефролітіазу	Кількість	
		п	%
1 тип	Гіперурикемія + Гіперурикозурія + Гіпероксалурія	37	(58,7%)
2 тип	Гіперурикемія + Гіпероксалурія	5	(7,9%)
3 тип	Гіпероксалурія	21	(33,3%)

Контрольна група хворих складалась із 8 пацієнтів 1 типу та 6 пацієнтів 3 типу. Основну групу склали хворі всіх трьох типів, але хворих 1 та 2 типів, які мали гіперурикемію, об'єднали в одну групу (табл. 2).

Таблиця 2

#### Розподіл хворих різних типів в основних та контрольній групах

Типи	Основні групи		Контрольна група
	I	II	
1	29	-	8
2	5	-	-
3	-	15	6
Разом	34	15	14

Початкові дані, які відображають стан факторів ризику нефролітіазу до початку проведення метафілактичних заходів, наведені в табл. 3-7.

Після звільнення сечових шляхів від каменів мала місце наявність резидуальних залишків каменів розміром 0,3-0,5 см у 12 хворих після застосування ЕУХЛ, каменів аналогічних розмірів у 5 хворих із каменями, що самостійно відійшли а також у 5 хворих після уретеролітоекстракції та в 5 хворих після хірургічного видалення каменів у контралатеральній нирці. До основної групи увійшло 15 таких хворих та 12 хворих – до контрольної.

Обстеження хворих основних та контрольної групи через 2, 6 та 12 місяців після призначення комплексу метафілактичних заходів показало, що призначений комплекс лікувальних заходів позитивно впливає на стан хворих та динаміку факторів ризику нефролітіазу, зменшуючи ризик рецидивного каменеутворення (табл. 3 - 7).

Аналізуючи динаміку змін вмісту цитратів у сечі хворих протягом усього лікування, можна сказати про постійне зростання цього найважливішого показника при проведенні протирецидивних заходів із застосуванням цитратної суміші (табл. 3). Вже через 2 місяці проведення метафілактичних заходів в I основній групі вміст цитратів у сечі хворих досяг

Таблиця 3

Таблиця 4

## Динаміка змін добового діурезу при проведенні метафілактичних заходів (л/д.)

Групи	Метафілактичне лікування хворих			
	до призначення лікування	через 2 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
I основна	1,37±0,25	1,82±0,16	1,94±0,12*	1,97±0,14*
II основна	1,42±0,20	1,86±0,20	1,98±0,14*	2,04±0,18*
Контрольна	1,39±0,16	1,71±0,21	1,53±0,15	1,51±0,13

Таблиця 5

## Динаміка змін рН сечі при проведенні метафілактичних заходів

Групи	Метафілактичне лікування хворих			
	до призначення лікування	через 2 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
I основна	5,91±0,19	6,27±0,16	6,37±0,10*	6,39±0,08*
II основна	6,17±0,17	6,35±0,17	6,42±0,11*	6,41±0,10*
Контрольна	6,09±0,10	6,15±0,12	6,11±0,07	6,12±0,09

Примітка. \*  $p < 0,05$  вірогідність різниці показників між основними групами та контрольною групою.

фізіологічних показників, у той час, як у контрольній групі хворих цей показник не досяг фізіологічних значень і через рік лікування. В II основній групі динаміка збільшення вмісту цитратів у сечі нагадує I-шу основну групу: має місце поступове збільшення цитратів сечі із досягненням максимуму до 12 місяця терапії.

Протягом 12 місяців лікування в усіх групах хворих мало місце постійне зростання добового діурезу, який був вираженішим в основних групах, де його значення сягали майже 2 літрів на добу – див. табл. 4.

Призначений курс метафілактики сприяв виникненню стійкої тенденції до алкалізації сечі, яка була також більше виражена у двох основних групах хворих порівняно з контрольною (табл. 5).

Спостерігаючи за динамікою вмісту в сечі хворих каменеутворюючої сечової кислоти під час проведення протирецидивних заходів, можна сказати про достовірне зниження її в сечі хворих I основної групи порівняно з контрольною через 6 та 12 місяців терапії. В II основній групі, де на початку лікування хворі не мали гіперурикозурії, рівень сечової кислоти в сечі майже не змінився – див. табл. 6.

Вміст у сечі хворих каменеутворюючої щавлевої кислоти протягом усього періоду лікування мав тенденцію до стійкого достовірного зниження порівняно з показниками до початку лікування. У контрольній групі мало місце також деяке зниження екскреції цієї речовини, яке не є статистично достовірним – див. табл. 7.

Після року з початку протирецидивного лікування, за даними УЗД нирок, у 2 хворих з основних

та 4 хворих з контрольної групи були підтверджені дані про наявність мікролітів розміром до 0,6 см.

Таким чином, через 12 місяців протирецидивної терапії з 15 пацієнтів основних груп, які мали камені нирок на початку лікування, залишилося тільки 2 хворих з конкрементами (13,3%). Звільнилися від каменів 13 хворих, що склало 86,6% від кількості хворих із каменями нирок в основних групах на початку лікування. У контрольній групі з 12 пацієнтів із каменями нирок залишилося 4 хворих (33,3%). Звільнилися від каменів 8 хворих, що склало 66,6% від загальної кількості хворих контрольної групи з каменями нирок на початку лікування. У жодного з обстежених хворих не було віднайдено даних про рецидивне каменеутворення.

**Висновки.** 1. Цитратні суміші призводять до збільшення в сечі основного інгібітору каменеутворення – цитрату, що збільшує загальну інгібіторну активність сечі та значно зменшує кількість рецидивного каменеутворення.

2. Цитратна терапія позитивно впливає на важливі фактори ризику виникнення нефролітазу – рН, діурез, вміст каменеутворюючих речовин у сечі.

3. Призначення цитратних сумішей у ранній період після звільнення сечових шляхів від каменів відчутно зменшує вірогідність рецидивного нефролітазу, що спонукає до широкого застосування даних сумішей в урологічній практиці.

4. Можливе застосування декадних курсів цитратотерапії з наступними перервами на 10-20 днів, що значно розширює контингент хворих на щавлевокислий нефролітаз, які до того, за медичними, або іншими показаннями, не могли застосо-

Таблиця 6

## Динаміка змін вмісту сечової кислоти в сечі хворих при проведенні метафілактичних заходів (ммоль/л)

Групи	Метафілактичне лікування хворих			
	до призначення лікування	через 2 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
I основна	5,36±0,27	4,77±0,19	4,59±0,23*	4,45±0,21*
II основна	3,88±0,27	3,86±0,22	3,74±0,3	3,72±0,28
Контрольна	5,31±0,33	5,29±0,21	5,28±0,24	5,23±0,26

Примітка. \*  $p < 0,05$  вірогідність різниці показників між I основною та контрольною групою.

Таблиця 7

**Динаміка змін вмісту щавлевої кислоти в сечі хворих при проведенні метафілактичних заходів (мг/д.)**

Групи	Метафілактичне лікування хворих			
	до призначення лікування	через 2 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.
I основна	64,8±5,5	52,7±7,3	48,9±4,7*	42,3±4,2**
II основна	69,35±6,1	60,8±5,9	51,2±5,3*	44,4±3,45**
Контрольна	60,4±6,85	58,4±6,9	54,6±4,25	48,1±5,12

Примітка. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  вірогідність різниці між показниками до призначення лікування.

увати цитратотерапію для підвищення ефективності протирецидивного лікування.

5. Консервативна терапія, профілактика та метафілактика уролітіазу повинна базуватися на чіткому знанні механізмів виникнення сечових каменів та патогенезу хвороби, які безумовно, потребують подальшого поглибленого вивчення.

#### Література

1. Возіанов О.Ф., Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Дзюрак В.С. Епідеміологія сечокам'яної хвороби як базис до її профілактики та організації медичної допомоги // Праці VIII Пленуму асоціації урологів України. - 1998. - Київ. - С. 3-8.

2. Возіанов О.Ф., Павлова Л.П. Тенденції урологічної захворюваності населення України та заходи по її зниженню // Праці VII Пленуму асоціації урологів України. - 1993. - Київ. - С. 3-6.

3. Дзюрак В.С. Мочекаменная болезнь: патогенез, диагностика, лечение // Журнал практикующего врача. - 1998. - №2. - С. 2-4.

4. Люлько О.В., Стусь В.П., Дніпрова О.А. Застосування літолітичної терапії у лікуванні та метафілактиці сечокам'яної хвороби // Урологія. - 2000. - № 3. - С. 76-82.

5. Переверзев А.С., Россихин В.В., Илюхин Ю.А., Ярославский В.Л. Камни почек и мочеточников. - Харьков. - 2004. - 224 с.

6. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. - Питер. - 2000. - 379 с.

7. Baruch S.B., Burich R.L., Eun C.K., King V.F. Renal metabolism of citrate // Med. Clin. North Am. - 1975. - №59(3). - P. 569-582.

8. Hamm L.L., Simon E.E. Roles and mechanisms of urinary buffer excretion // Am. J. Physiol. - 1987. - Vol. 253(4 Pt 2). - P. 595-605.

9. Kok D.J., Papapoulos S.E., Bijvoet O.L.M. Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers // Lancet. - 1986. - №10. - P.1056-1058.

10. Nicar M.J., Skurla C., Sakhaee K., Pak C.Y.C. Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis // Urology. - 1983. - №21(1). - P. 8-14.

11. Pak C.Y.C. Citrate and renal calculi // Miner. Elektrolyte Metab. - 1987. - №13. - P. 257 - 266.

12. Pak C.Y.C. Medical management of nephrolithiasis: Update 1987 // J. Urol. - 1988. - 140. - P. 461-467.

13. Pak C.Y.C., Koenig K., Khan R., Haynes S., Padalino P. Physicochemical action of potassium-magnesium citrate in nephrolithiasis // J. Bone Miner. Res. - 1992. - №7(3). - P. 281-285.

14. Rudman D., Kutner M.H., Redd S.C. 2nd, Waters W.C. 4th, Geron G.G., Bleier J. Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1982. - №55(6). - P. 1052-1057.

15. Simpson D.P. Citrate excretion: A window on renal metabolism // Am. J. Physiol. - 1983 - Vol. 244 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 13). - P. 223 - 234.

## Унікальна можливість для фахівців та всіх бажаючих передплатити необхідну вітчизняну медичну книжку!

Каталог передплатних видань України, індекс – 74624, 2 півріччя, 2008

Липень. Безруков В.В. Фармакологічний довідник з кардіології.

Серпень. Гоменюк Г.А. Энциклопедия практической фитотерапии, т.3.

Вересень. С.Т. Зубкова. Сердце при эндокринных заболеваниях.

Жовтень. И.И. Пархотик. Дието- и кинезитерапия.

Листопад. Хаустова Е.А. Метаболічний синдром.

Грудень. Чабан О.С. Психосоматична медицина.

Довідки за тел. 8 (066) 753-81-78

Медична книжкова серія "Бібліотечка практикуючого лікаря" – перелік книг на 1 півріччя наступного року див. у Каталозі передплатних видань України, індекс – 74624