

## Кальцій-оксалатний нефролітиаз: фактори ризику, лікування та профілактика повторного каменеутворення.

Дзюрак В.С., Черненко В.В., Савчук В.Й., Желтовська Н.І., Когут В.В.  
Інститут урології АМН України, Київ. (Директор - академік  
НАН та АМН України О.Ф. Возіанов)

Оксалатний нефролітиаз та гіпероксалурія є найпоширенішими серед хворих на сечокам'яну хворобу. Актуальність цієї проблеми обумовлена значним зростанням частки оксалатних каменів серед усіх видів нефролітиазу в останні роки. На сьогодні їх доля складає більш ніж 50% усіх каменів. Крім того, ця група каменів відрізняється досить високою структурною щільністю, що ускладнює процедуру літотрипсії: збільшення кратності сеансів та потужності ударних хвиль (Аляев Ю.Г. та співавт., 2002).

Основними факторами ризику розвитку оксалатного нефролітиазу є: гіпероксалурія, гіперкальціурія, гіперурикемія, гіперурикемія. Ці фактори зазвичай супроводжуються збільшенням рівнів промоторів, або зниженням рівнів інгібіторів процесів кристалізації солей, зменшенням об'єму добової сечі, та агрегацією кристалів в сечі.

Гіпероксалурія може бути обумовлена генетичними факторами (оксалоз), а також надмірним аліментарним надходженням та всмоктуванням щавлевої кислоти та її попередників в шлунково-кишковому тракті.

Гіперкальціурія, в свою чергу, може бути як симптоматичною, так і ідіопатичною. При надлишковому надходженні кальцію в організм на фоні гіперабсорбції, що спостерігається більш як у 30% пацієнтів з сечокам'яною хворобою, відмічається гіперкальціурія, яка призводить до збільшення вірогідності каменеутворення (Stark R., Gesse, 1990).

Гіперурикемія, яка супроводжується гіперурикемією, викликана в основному первинним генетичним дефектом обміну пуринів на фоні захворювань гепато-біліарної системи. Сечова кислота є одним з важливих промоторів процесів каменеутворення в сечі. Підвищення її концентрації, при наявності інших факторів ризику оксалатного нефролітиазу в сечі, призводить до значного посилення гетерогенних кристалізаційних процесів для солей як сечової, так і щавлевої кислоти (Pak C. Y. C., 1986).

Одними з найважливіших інгібіторів кристалізації в сечі є іони магнію та цитрат-іони (Barcelo P., 1993). Вперше гіпоцитратурія, як фактор, що супроводжує нефролітиаз, була виявлена в 1934 році Boothly W.M., Adams M. і спочатку була розцінена як результат позаниркового бактеріального живлення, внаслідок хронічного бактеріального пієлонефриту. В подальшому декілька авторів (Nikar M.G., 1983; Butz M., 1982; Shwille P.O., 1979) відмітили, що гіпоцитратурія спостерігається, в основному, у пацієнтів з сечокам'яною хворобою. Гіпоцитратурія, яка сприяє каменеутворенню, характеризується зниженням рівня екскреції цитрату нижче 320 мг/добу (1,7 ммоль/л) і у хворих на нефролітиаз спостерігається до 63% випадків (Caudarella R., 1994).

Ще один фактор ризику - зміщення рН сечі, яка призводить до зміни екскреції кальцію нирками. При цьому, зміщення в напрямку ацидозу призводить до збільшення ренального виділення кальцію, а в бік алкалозу - до його зниження. Традиційно для коригування рН застосовують цитратні препарати, які в урологічній практиці мають більш як 30-річний досвід успішного застосування. Спочатку цитратні препарати застосовувались як засоби для нисхідного літолізу та метафілактики при сечокаислому нефролітиазу. За останній час, виходячи з даних досліджень багатьох авторів (Butz M., 1993; Дзюрак В.С. 1999, Люлько О.В., 1999; та інш.), виявлені можливості застосування цих препаратів для лікування та метафілактики кальцій-оксалатного нефролітиазу та гіпероксалурії.

Постренальний механізм дії цитратних препаратів, крім коригування рН сечі, проявляється у вигляді двох ефектів: комплексоутворюючого ефекту стосовно іонів кальцію, та ефекту інгібування кристалізації. Необхідно зазначити, що цитрат, який виділяється з сечею клітинами ниркових каналців, є продуктом обміну речовин, а не профільтрованим компонентом цитратної суміші (R.Stark, A.Gesse, 1990). Подібний ефект спостерігається під час прийому гідрокарбонату натрію, але при цьому не відбувається зниження екскреції кальцію. Цитрат знижує перенасичення сечі оксалатом та фосфатом кальцію, утворюючи розчинні сполуки з іонами кальцію. Більше того, цитрат прямо впливає на гальмування процесів кристалізації, росту та агрегації кальцієвих солей щавлевої та фосфорної кислот в природних та експериментальних умовах (Hallson P.C., 1983; Кок D.J., 1988; Nikar M.G., 1987). І останнє, цитрат перешкоджає процесу виникнення гетерогенної кристалізації оксалату, що викликана уратом (Pak C.Y.C., 1986). Попадаючи в шлунково-кишковий тракт, цитрати починають зв'язувати іонізований кальцій. Під час проведення цитратотерапії Butz виявив у пацієнтів, схильних до утворення кальцій-оксалатних каменів значне збільшення концентрації цитрату в сечі, яке було залежне від ступеню індивідуальної гіпоцитратурії і яке сягало від 40 до 250%. У здорових осіб спостерігалось дозозалежне збільшення секреції цитрату сечі (40-100%).

Таким чином, основними ефектами цитратотерапії є:

1. нормалізація цитратурії, що сприяє зменшенню в сечі іонізованої фракції кальцію і безпосередньо знижує активність процесів агрегації та кристалізації;
2. залуження сечі, що призводить до зниження екскреції кальцію з сечею (Butz M., 1993) та збільшує можливість зв'язування іонів кальцію лимонною кислотою (при рН 7,0);
3. зниження рівня оксалата та фосфата кальцію у сечі;
4. зв'язування іонізованого кальцію в шлунково-кишковому тракті;
5. збільшення кількості уживаної рідини та відповідне зростання добового діурезу (завдяки необхідності прийому цитратних препаратів в розчинному вигляді).

Такий широкий спектр ефектів, що притаманний цитратним препаратам, повинен стати підставою для значно ширшого їх використання з метою лікування та профілактики при всіх видах каменів, що містять кальцій і, в першу чергу, кальцій-оксалатних.

Метою нашого дослідження було вивчення можливостей впливу нової форми відомого цитратного препарату Блемарен (у вигляді шипучих таблеток) на фактори ризику повторного каменеутворення у хворих на кальцій-оксалатний нефролітаз. В дослідженні прийняло участь 63 пацієнти Інституту урології АМН України. Середній вік хворих склав 42,4±6,3 роки, з них 35 жінок та 28 чоловіків. Основну, дослідну групу склали 49 пацієнтів, а контрольну групу - 14 хворих. Тривалість захворювання у хворих складала від 1 до 14 років. До проведення курсу цитратотерапії конкременти були видалені: хірургічним шляхом - 12 хворим (19,0%), 36 пацієнтам (57,1%) виконано дистанційну ударно-хвильову літотріпсію, 7 хворим (11,1%) - була проведена уретеролітоекстракція. У 8 пацієнтів (12,7%), камені самостійно відійшли на фоні консервативної терапії. Мінеральний склад видалених каменів, що визначали за допомогою рентгенструктурного аналізу, був таким:

Оксалату моногідрат (вевеліт) - 18

Оксалату дигідрат (ведделіт) - 17

Оксалату моногідрат/оксалату дигідрат (вевеліт/ведделіт) - 16

Оксалат моногідрат/сечова кислота - 8

Оксалат моногідрат/оксалат дигідрат/кальцію фосфат основний (вевеліт/ведделіт/гідроксилатапіт) - 4

Комплекс обстеження включав загальноклінічне обстеження (загальні аналізи крові та сечі, визначення кліренсів креатиніну та сечовини, посів сечі), оглядову та екскреторну урографію (первинне обстеження), УЗД. Крім цього, визначали концентрацію сечової кислоти та кальцію в сироватці крові, рівень рН, цитратів, кальцію, сечової кислоти та оксалатів в добовій сечі, об'єм добової сечі.

Всі пацієнти приймали Блемарен, шипучі таблетки виробництва фірми „Еспарма ГмБХ“ (Німеччина), на протязі одного року, намагаючись підтримувати рівень рН сечі в межах 6,5-7,4. Контрольні обстеження проводили перед початком цитратотерапії та через 2, 6 і 12 місяців прийому цитратного препарату. Необхідно зазначити, що в основній групі Блемарен застосовувався як базисний препарат метафілактинного комплексу, що включав в себе також дієтичні обмеження (кальцій, щавлева та сечова кислоти), курси фітотерапії з сечогінною та протизапальною дією та прийом лужних маломінералізованих вод (Єдиний Ю.Г., Дзюрак В.С., 1987). Пацієнти контрольної групи приймали цей самий комплекс лікування, але без препарату Блемарен.

При початковому обстеженні у більшості хворих були виявлені фактори ризику рецидивного нефролітазу. Гіпоцитратурія (концентрація цитратів в сечі нижче 2,4 ммоль/добу) була виявлена у 40 хворих (81,6%) основної групи та у 10 хворих (71,4%) контрольної групи. У 61 хворого (98%) - виявлена кристалурія різного ступеня. Початкове визначення стану каменеутворюючих солей сечі (сечової чи щавлевої) дозволило виділити різні типи порушення обміну речовин. В залежності від типу порушення обміну хворі були розподілені на дві підгрупи. Підгрупа 1: - 42 пацієнта з комбінованим порушенням обміну (гіпероксалурія і гіперурикемія, з гіперурикурією чи без такої). Підгрупа 2: - 21 хворий з ізольованим порушенням обміну щавлевої кислоти (гіпероксалурія на фоні нормоурикемії та нормоурикурії). Кліренси сечовини та креатиніну були в межах нормальних значень у всіх хворих.

Результати обстеження хворих основної та контрольної груп після 2 місяців протирецидивного лікування свідчили, що комплекс лікування сприяв нормалізації об'єктивних показників та стану хворих. У хворих основної групи цілком певно, відносно початкових, зросли показники діурезу (1,96 ±0,14 л/д проти 1,44±0,28 л/д) (табл.1) та рН сечі (6,36±0,42 проти 6,02±0,38) (табл.2), визначилася тенденція до зменшення концентрацій сечової та щавлевої кислот та підвищення рівня цитратів в сечі.

Як показали результати обстеження, через 6 місяців метафілактичного лікування, у хворих основної групи, на фоні нормальних загальних аналізів сечі та крові, відзначається стійке підвищення рівня діурезу ( $1,92 \pm 0,14$  л/д) (табл.1), концентрації цитратів ( $2,35 \pm 0,19$  ммоль/д) (табл.3) та утримання нормального рівня рН сечі ( $6,355 \pm 0,32$ ) (табл.2), закріплюється виражена тенденція нормалізації концентрацій сечової та щавлевої кислот в сечі відносно результатів контрольної групи. Тривале протирецидивне лікування сприяє також зниженню концентрації сечової кислоти сироватки крові у обстежених хворих в середньому з  $0,547 \pm 0,034$  ммоль/л до  $0,442 \pm 0,045$  ммоль/л (табл.4).

Результати обстеження хворих після 12 місяців комплексного метафілактичного (протирецидивного) лікування щавлевокислого нефролітазу не виявили рецидивного каменеутворення в жодному випадку. При нормальних показниках загальних аналізів сечі та крові, нормальних кліренсах сечовини та креатиніну відзначається стабільно високий рівень діурезу (табл.1), підтримується оптимальний рівень рН сечі (табл.2), більш виражені для пацієнтів з основної групи, що приймали Блемарен, шипучі таблетки. У цих хворих нормалізується концентрація цитратів в сечі -  $2,57 \pm 0,14$  ммоль/д та  $2,45 \pm 0,11$  ммоль/д для підгруп 1 та 2 на фоні лише незначного підвищення цього показника в контрольній групі -  $2,13 \pm 0,23$  ммоль/д (табл.3). У хворих основної групи з підгрупи 1 визначено зниження рівня сечової та щавлевої кислот в сечі (табл.4), у пацієнтів з підгрупи 2 добова екскреція оксалатів знижена до рівня  $44,4 \pm 3,45$  мг/д (табл.5). Кінцеві показники в основній групі в цілому значно кращі, ніж в контрольній групі хворих.

Таблиця 1. Динаміка зміни показників діурезу (л/д)

Групи	Підгрупи	Базисні	2 місяці	6 місяців	12 місяців
Основна	1	$1,37 \pm 0,45$	$1,92 \pm 0,16$	$1,87 \pm 0,12$	$1,97 \pm 0,26$
	2	$1,52 \pm 0,22$	$1,99 \pm 0,22$	$1,98 \pm 0,26$	$2,04 \pm 0,23$
Контрольна		$1,39 \pm 0,35$	$1,76 \pm 0,2$	$1,72 \pm 0,26$	$1,73 \pm 0,25$
P	-	-	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,01$

Таблиця 2. Динаміка зміни рН сечі

Групи	Підгрупи	Базисні	2 місяці	6 місяців	12 місяців
Основна	1	5,91±0,39	6,31±0,42	6,27±0,36	6,30±0,45
	2	6,17±0,37	6,42±0,21	6,35±0,47	6,39±0,23
Контрольна		5,98±0,63	6,15±0,37	6,08±0,27	6,05±0,32
Р	-	-	-	-	p>0,01

Таблиця 3. Динаміка зміни концентрації цитратів в сечі (моль/д)

Групи	Підгрупи	Базисні	2 місяці	6 місяців	12 місяців
Основна	1	<b>1,94±0,27</b> 2,14±0,19	2,47±0,09	2,38±0,16	2,57±0,14
	2		2,33±0,17	2,42±0,21	2,45±0,11
Контрольна		1,98±0,25	2,12±0,26	2,15±0,17	2,13±0,23
Р	-	-	-	-	p> 0,05

Таблиця 4. Динаміка зміни концентрації сечової кислоти в сечі (моль/л)

Групи	Підгрупи	Базисні	2 місяці	6 місяців	12 місяців
Основна	1	5,18±0,27	4,93±0,35	4,72±0,29	4,41±0,21
	2	3,88±0,27	3,86±0,32	3,92±0,3	3,85±0,28
Контрольна		4,72±0,44	4,59±0,26	4,54±0,32	4,47±0,27
Р	-	-	-	-	p>0,05

Таблиця 5. Динаміка зміни добової екскреції оксалатів в сечі (мг/д)

Групи	Підгрупи	Базисні	2 місяці	6 місяців	12 місяців
Основна	1	63,8±9,5	56,7±7,3	48,9±5,3	42,3±4,2
	2	69,35±7,1	60,8±5,9	51,2±8,3	44,4±3,45
Контрольна		60,4±10,85	57,4±6,9	54,6±4,25	48,1±5,12
Р	-	-	-	-	p>0,05

Гіпоцитратурія, що була виявлена перед початком лікування у 50 хворих, через рік спостерігалася лише у 6 пацієнтів (12,2%) основної групи, при цьому індивідуальні показники вмісту цитратів у цих хворих також підвищувались.

Отримані результати по вивченню впливу цитратного препарату Блемарен, шипучі таблетки, на ефективність комплексного протирецидивного лікування щавлевокислого нефролітіазу продемонстрували, що введення в комплекс метафілактичних заходів препарату Блемарен значно підвищує ефективність лікування щавлевокислого нефролітіазу. Це виражається в прискоренні (відносно контрольної групи) оптимізації важливих факторів ризику каменеутворення на фоні зниження концентрацій сечової і щавлевої кислот.

#### ВИСНОВКИ

Отримані результати підтверджують патогенетичні механізми дії цитратних препаратів на фактори ризику кальцій-оксалатного нефролітіазу, що проявляється в швидкій та стійкій нормалізації рівня цитратів в сечі, оптимізації рН сечі, зниження вмісту сечової та щавлевої кислот, та стійким підвищенням діурезу (на 36 %).

Результати дослідження дозволяють рекомендувати швидкорозчинні шипучі таблетки Блемарен в якості базису для комплексного протирецидивного лікування кальцій-оксалатного нефролітіазу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. ТИКТИНСЬКИЙ О.Л. Мочекаменная болезнь. -Л., Медицина. 2000.-400 с
2. ЕДИНЫЙ Ю.Г., ДЗЮРАК В.С. и соавт. Метафилактика почечнокаменной болезни //Метод, рекомендації, Киев. 1987. -26 с
3. ЛЮЛЬКО О.В., КОТЛЯРІВ В.С., УДОВИЦЬКИЙ Ю.И. Морфогенез мочекаменной болезни.-Днепропетровск, Пороги, 1999.-136 с.
4. ДЗЮРАК В.С., ВОЗІАНОВ С.О., САВЧУК В.Й.. Застосування цитратної суміші Блемарен у комплексному лікуванні сечокислого нефролітіазу // Урологія.-1999.-т.3, №1.-С.29-32.
5. АЛЯЕВ Ю.Г., РАПОПОРТ Л.М., РУДЕНКО В.И. Цитратная терапия с целью подготовки к дистанционной литотрипсии // Урология.- 2002. №4.-С.20-23.
6. BARCELO P., WUHL O., SERGITGE E., ROUSAND A., PAK C.Y.C.: Randomised double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis, J.Urol., 150,1761 (1993).
7. BUTZ M.: Oxalatsteinprophylaxe durch Alkalitherapie. Urology A 21, 142 (1982)/
8. BUTZ M.: Rational prevention of calcium urolithiasis. Urol.Int. 41,387 (1986).
9. BUTZ M.: Alkalizitrat-Therapie bei rezidivierender Kalzium-Urolithiasis. Urologe (B) 27,95(1987).
10. BUTZ M.: Zitrat und Kalziumurolithiasis, perimed Fachbuch Verl.-Ges., Erlangen, 1989.
11. BUTZ M.: Prevention of recurrent calcium urolithiasis by citrate and magnesium. Urol.Int. 1993
12. HALLSON P.C., ROSE GA, SULAIMAN S.: Raising urinary citrate lowers calcium phosphate crystal formation in whole urine. Urol.Int., 38, 179, (1983).
13. KOK D.J., PAPAPOULOS S.E., BIJVOET O.L.M.: Low inhibition of crystal agglomeration and citrate excretion in recurrent calcium oxalate stone former. Contr.Nephrol., 58, 73, (1987).
14. NICAR M.J., SKURLA C, SAKHAE K., PAK C.Y.C.: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. Urology, 21, 8 (1983).
15. PAK C.Y.C., FULLER C: Idiopathic hypocitraturic calcium-oxalate nephrolithiasis successfully treated with potassium citrate. Ann. Intern. Med. 104, 33 (1986).
16. SCHWILLE P.O., SCHOLZ D., PAULUS M., ENGELHARDT W., SIGEL A.: Citrate in daily and fasting urine. Results of controls, patients with recurrent, idiopathic calcium urolithiasis and primary hyperparathyroidism. Invest.Urol. 16,457 (1979).
17. STARK R., HESSE F.Harnstein-Nachsorge in der urologischen Praxis// NBP.-1998.-
18. CAUDARELLA R., FABRIS T.,BERNICH P. Effect of potassium citrate therapy on some urinary risk factors promoting renal stone formation// Ital. J. of Mineral Electrolyte Metab.-1994.-V.8, N 1.-Pf31-35.