

С.О. Возіанов¹, А.І. Бойко¹, А.О. Губар², С.В. Кушніренко³

¹Державна установа «Інститут урології» Національної академії медичних наук України, Київ

²Запорізький державний медичний університет

³Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Сучасний стан питання щодо метаболічної оцінки та метафілактики кальцієвого уrolітіазу (за матеріалами XXVIII Щорічного конгресу Європейської урологічної асоціації)

Останні роки ознаменувалися значним похваленням інтересу до проблеми етіології та патогенезу сечокам'яної хвороби, що можна пояснити новими можливостями поглибленого вивчення молекулярних, кристалографічних і біохімічних процесів, які є основою для формування каменю. Таким чином, знання етіології — необхідна умова для створення ефективної програми як для оптимального лікування, так і для запобігання рецидивному каменеутворенню чи прогресуючому росту резидуальних фрагментів. У статті висвітлено європейський досвід щодо вирішення цієї проблеми.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, кальційвмісні камені, фактори ризику, фармакологічна терапія.

В останні роки значно похвалився інтерес до проблеми етіології та патогенезу сечокам'яної хвороби. Це можна пояснити новими можливостями поглибленого вивчення молекулярних, кристалографічних та біохімічних процесів, які є початковою основою формування каменю. Знання етіології — необхідна передумова для планування ефективної програми лікування пацієнтів. Різні етапи у клінічному дослідженні слід вибирати таким чином, щоб найефективніші методи могли бути використані як для оптимального та безпечно-го видалення каменів, так і для запобігання рецидивному утворенню чи прогресуючому росту резидуальних фрагментів.

Необхідно нагадати, що до завдань урологів, які беруть участь у диспансеризації населення, входить і здійснення динамічного спостереження осіб із виявленою патологією, а також проведення лікувально-оздоровчих заходів у людей із факторами ризику. Для кожної групи пацієнтів із сечокам'яною хворобою мають бути визначені терміни спостереження, перелік частота лабораторних та інших досліджень. Однак різноманітність форм сечокам'яної хвороби, особливості клінічного перебігу зазначеної патології, складності визначення хімічного складу каменю та проблеми запобігання рецидивному каменеутворенню є моментами, що перешкоджають досягненню позитивних результатів диспансеризації цієї категорії хворих.

Незважаючи на значні дослідження щодо каузального і формального генезу сечокам'яної хвороби, ключовим моментом каменеутворення фахівці вважають більше ніж вікову теорію пересичення сечі каменеутворювальними іонами. Подальша агрегація первинних кристалів є другим вирішальним моментом формування ниркових каменів.

Явні успіхи відзначають в оцінці факторів ризику та етіології кальцієвих, сечокислих та цистинових каменів, а відповідні клінічні дослідження базуються на відносній вагомості деталей історії хвороби, радіографічних досліджень, мінералогічного аналізу каменів; особливий акцент надається принципам біохімічних досліджень.

Очевидно, що склад каменів незначно варіює в різних географічних зонах, однак кальцієві камені — найбільш розповсюджений тип. Фосфат-кальцієві камені хоча й відзначають, але вони не є загальнорозповсюдженими. Більшість (70–85%) кальцієвих каменів складається з оксалату кальцію (CaOx) з/без фосфату кальцію (CaP). Інфекційні камені відзначають у 3–15%, цистинові — у 1–2%, утворені солями сечової кислоти (уратні) — у 2–18% пацієнтів європейських країн.

Фактори високого ризику формування уrolітіазу

Загальні фактори:

- ранній початок захворювання (особливо з дитячого та підліткового віку);
- сімейні форми уrolітіазу;
- брушитскладові камені ($\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$);
- камені з сечової кислоти та камені зі вмістом уратів;
- інфекційні камені;
- єдина нирка (сама по собі єдина функціонуюча нирка не підвищує ризик формування каменів, але профілактика та метафілактика у цьому разі мають більш важливе значення).

Хвороби, пов'язані із формуванням каменів:

- гіперпаратиреоїдизм;
- нефрокальциноз;
- гастроінтестинальні хвороби (єюнолеальний шунт, резекція тонкого кишеч-

нику, хвороба Крона, мальабсорбтивні стани) та баріатрична хірургія;

- саркоїдоз.

Генетично детерміноване формування каменів:

- цистинурія (тип А, В та АВ);
- первинна гіпероксалурія;
- нирковий тубулярний ацидоз (НТА), тип I;
- 2,8-дигідроксиденін;
- ксантинурія;
- фіброз сечового міхура.

Прийом ліків, пов'язаних із формуванням каменів.

Анатомічні аномалії, асоційовані із формуванням каменів:

- губчата нирка (тубулярна ектазія);
- обструкція мисково-сечовідного сегмента;
- дивертикули чашок, кісти чашок;
- стриктури сечоводів;
- міхурово-сечоводно-ниркові рефлюкси;
- підковоподібна нирка;
- уретероцеле.

Оцінка метаболічного стану та запобігання рецидивам

Найчастішою метаболічною аномалією, асоційованою із формуванням кальцієвих каменів, є гіперкальціурія, яку відзначають у 30–60% дорослих хворих, гіпероксалурія (26–67%), гіперурикозурія (15–46%), гіпомagneзіурія (7–23%) та гіпоцитратурія (5–29%).

Кальцій-оксалатні камені

Діагностика

В аналізах крові потрібно визначити рівень креатиніну, натрію, калію, іонізованого кальцію (чи загального кальцію та альбуміну), сечової кислоти, паратгормону та вітаміну D у разі підвищеного рівня кальцію.

Аналіз сечі потребує визначення кількості (діурез за добу), рН-профілю, питомої ваги, вмісту кальцію, оксалатів, сечової кислоти, цитратів, натрію та магнію.

Інтерпретація

Підвищені рівні іонізованого кальцію в сироватці крові (або загального кальцію та альбуміну) потребують оцінки інтактного паратгормону для підтвердження або виключення підозри на гіперпаратиреоїдизм.

«Кислий блок» (рН сечі постійно <6) може стимулювати кокристалізацію сечової кислоти та оксалату кальцію. Аналогічно підвищення екскреції сечової кислоти (>4 ммоль/добу у дорослих або >12 мг/кг/добу у дітей) може діяти як промотор.

Рівень рН сечі постійно >5,8 у добовому профілі свідчить про нирковий канальцевий ацидоз за умови виключення інфекції сечостатевої системи.

Гіперкальціурія може бути асоційована з нормокальціємією (ідіопатична гіперкальціурія, або гранулематозна хвороба) чи гіперкальціємією (гіперпаратиреоїдизм, гранулематозна хвороба, передозування вітаміну D, онкологічні захворювання).

Гіпоцитратурія (<2,5 ммоль/добу) може бути ідіопатичною чи вторинною за рахунок метаболічного ацидозу або гіпокаліємії.

Екскреція оксалатів >0,5 ммоль/добу у дорослих (>0,37 ммоль/добу у дітей) підтверджує гіпероксалурію:

- первинна гіпероксалурія (екскреція оксалатів ≥ 1 ммоль/добу) зумовлена

трьома генетично детермінованими формами;

- вторинна гіпероксалурія (екскреція оксалатів $\geq 0,5$ ммоль/добу, зазвичай <1 ммоль/добу) спричинена кишковою гіперабсорбцією оксалатів або надмірним вживанням харчових продуктів з високим вмістом оксалатів;
- помірні гіпероксалурія (екскреція оксалатів 0,45–0,85 ммоль/добу) зазвичай відзначається у хворих з ідіопатичним формуванням кальцій-оксалатних каменів.

Гіпомагnezіурія (<3,0 ммоль/добу) може бути пов'язана з малим вмістом магнію у раціоні або зниженою кишковою абсорбцією (хронічна діарея).

Кальцій-фосфатні камені

Деякі пацієнти із кальцій-фосфатним уролітіазом є у групі надвисокого ризику щодо рецидивного перебігу хвороби.

Кальцій-фосфати в основному розвиваються із двох різних мінералів: карбонат-апатитів і брушитів. Кристалізація карбонат-апатитів відбувається при рН $\geq 6,8$ і може бути пов'язана з інфекцією. Оптимальна рН для кристалізації брушиту становить 6,5–6,8, за наявності високої концентрації кальцію (>8 ммоль/добу) та фосфатів (>35 ммоль/добу). Походження таких каменів не пов'язане з інфекціями сечостатевої системи.

Можливі причини кальцій-фосфатних каменів включають гіперпаратиреоз, НТА та інфекції сечової системи; і кожен із цих

станів потребує різних лікувальних заходів (рис. 1).

Діагностика

Діагностика включає аналіз крові на: креатинін, калій, натрій, хлориди, іонізований кальцій (або загальний кальцій + альбумін) та паратгормон (у разі підвищеного рівня кальцію). Аналіз сечі включає показники добового діурезу, профіль рН, питому вагу, рівень кальцію, фосфатів та цитратів.

Фармакотерапія

Гіперпаратиреоз НТА — найчастіші причини формування кальцій-фосфатних каменів. Хоча більшість пацієнтів із гіперпаратиреозом потребують хірургічного лікування, НТА може бути коригований фармакологічно. Якщо первинний гіперпаратиреоз і НТА виключені, фармакотерапія кальцій-фосфатних каменів залежить від ефективності зниження рівня кальцію сечі при застосуванні тіазидів. Якщо рН сечі залишається постійно >6,2, ацидифікація сечі із застосуванням L-метіоніну може бути корисною, хоча застосовують цей метод не так часто, оскільки він потребує моніторингу для запобігання розвитку системного ацидозу (табл. 1, 2).

Розлади та захворювання, пов'язані з кальцієвими каменями

Гіперпаратиреоз

Первинний гіперпаратиреоз призводить до формування $\approx 5\%$ кальцієвих каменів, а ниркові камені взагалі виявляють у $\approx 20\%$ хворих на первинний гіперпаратиреоз. Клінічна маніфестація гіперпаратиреозу класично включає втрату кісткової маси, виразки шлунка та уролітіаз. Підвищений рівень паратгормону значно збільшує оборот кальцію, що призводить до гіперкальціємії та гіперкальціурії. В цей час рівень кальцію у плазмі крові може бути помірно підвищений, паратгормону — на верхній межі норми, таким чином, може виникнути потреба у повторних вимірюваннях, особливо у хворих, які дотримуються посту. Камені у хворих на гіперпаратиреоз можуть бути як кальцій-оксалатні, так і кальцій-фосфатні.

Якщо є підозри на гіперпаратиреоз, пацієнту має бути запропоновано обстеження для підтвердження діагнозу. Первинний гіперпаратиреоз лікується виключно хірургічно.

Гранулематозні захворювання

Гранулематозні захворювання, такі як саркоїдоз, можуть ускладнюватися гіперкальціємією та гіперкальціурією вторинно за рахунок підвищення продукції кальцитріолу. Майбутнє не залежить від контролю паратгормону та призводить до підвищення абсорбції кальцію в шлунково-кишковому тракту та пригнічення паратгормону. Лікування фокусується на активності гранулематозної хвороби і може потребувати призначення стероїдів, гідроксихлорохіну або кетоконазолу.

Первинна гіпероксалурія

Пацієнти із первинною гіпероксалурією мають бути госпіталізовані у спеціалізова-

Рис. 1



Таблиця 1

Рекомендації щодо фармакологічного лікування пацієнтів зі специфічними аномаліями (за даними аналізів сечі)

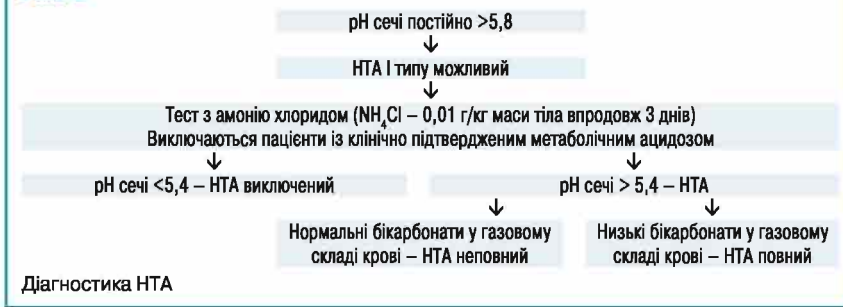
Фактори ризику	Запропоноване лікування
Гіперкальціурія	Тіазиди + натрію цитрат
Гіпероксалурія	Обмеження оксалатів
Кишкова гіпероксалурія	Натрію цитрат/харчові добавки зі вмістом кальцію
Гіпоцитратурія	Калію цитрат
Надвисока екскреція натрію	Обмеження вживання кухонної солі
Зниження діурезу	Підвищений прийом рідини
Високий рівень сечовини, зумовлений підвищеним вживанням білків тваринного походження	Зменшити вживання продуктів із високим рівнем білків тваринного походження
Не виявлено аномалій	Вживання великої кількості рідини

Таблиця 2

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із кальцій-фосфатними каменями

Фактори ризику	Рекомендоване лікування
Гіперкальціурія	Тіазиди
Неадекватний рівень рН сечі	Підкислення сечі (ацидифікація)
Інфекції сечової системи	Антибіотики

Рис. 2



Діагностика HTA

ні центри, оскільки успішне лікування потребує досвіду міждисциплінарної команди. Основна мета терапії зводиться до зменшення продукції ендогенних оксалатів. У $\approx 1/2$ пацієнтів із первинною гіпероксалурією I типу лікування піридоксином нормалізує чи значно знижує концентрацію оксалатів у сечі. Адекватне розведення сечі досягається налаштуванням прийому рідини до 3,5–4,0 л/добу у дорослих (у дітей — 1,5 л/м² поверхні тіла).

Терапевтичний вибір для запобігання кристалізації кальцій-оксалатів включає стимуляцію діурезу, застосування лужних фосфатів та магнію сульфату:

- піридоксин при первинній гіпероксалурії I типу 5–20 мг/кг/добу згідно з рівнем екскреції оксалатів сечі й толерантністю хворого;
- лужні цитрати 9–12 г/добу (для дорослих);
- магнію сульфат 200–400 мг/добу (не призначають у разі ниркової недостатності).

Кишкова гіпероксалурія

Кишкова гіпероксалурія є зокрема проблемною патологією у осіб із тонкокишковою мальабсорбцією жирів. Ця аномалія асоційована з високим ризиком формування каменів та спостерігається після резекцій кишечника, мальабсорбтивних баріатричних хірургічних втручань, при хворобі Крона та недостатності екскреторної функції підшлункової залози. Втрата жирних кислот комбінована із втратою кальцію. Рівень рН сечі зазвичай низький. Усі ці аномалії призводять до значного перенасичення кальцій-оксалатами, кристалурії та формування каменів.

Специфічні превентивні заходи:

- обмежити вживання продуктів, багатих на оксалати;
- обмежити вживання жирів;
- достатній прийом рідини для збалансування втрати води, спричиненої діареєю;
- лужні цитрати для підвищення рН та рівня цитратів;

- кальцієві харчові добавки під час прийому їжі для запобігання формуванню кальцій-оксалатних комплексів у кишечнику.

HTA

HTA розвивається внаслідок тяжкого пригнічення протонного чи бікарбонатного транспорту вздовж нефрона. Формування каменів нирок найбільш імовірно при дистальному HTA I типу.

HTA може бути надбаний або успадкований. Причиною надбаного HTA можуть бути обструктивна уропатія; піелонефрит, що рецидує; гострий тубулярний некроз; трансплантація нирки; нефропатія, спричинена застосуванням анальгетиків; саркоїдоз; ідіопатична гіперкальціурія; первинний гіперпаратиреоз, а також медикаментозна індукція (зонізамід). Діагностику HTA наведено на рис. 2.

Основна терапевтична мета — відновлення кислотної рівноваги (табл. 3).

Нефрокальциноз

Нефрокальциноз відносять до патологічних станів, коли збільшується відкладання кристалів у корковому або мозковому шарах нирки. Нефрокальциноз — самостійне захворювання або поєднане із каменеутворенням у нирках. Основні фактори ризику: гіперпаратиреоз, первинна гіпероксалурія, HTA, порушення метаболізму вітаміну D, ідіопатична гіпероксалурія та гіпоцитратурія, генетичні захворювання. Поліетіологічність патології не передбачає єдиної стандартної терапії. Терапевтичну увагу необхідно фокусувати на корекції базових метаболічних та генетичних порушень.

Діагноз потребує дослідження таких параметрів крові: рівень паратгормону (у разі підвищеного кальцію у плазмі крові), вітаміну D та його метаболітів, калію, натрію, магнію, газового складу крові. Аналіз сечі: профіль рН (мінімум 4 рази на добу), добовий діурез, питома вага, рівні кальцію, оксалатів, фосфатів, сечової кислоти та цитратів.

Таким чином, важлива роль у лікуванні та метафілактиці кальцієвих каменів належить корекції водного режиму та інших

режимних факторів, а також фармакотерапії з метою корекції базових метаболічних порушень під ретельним контролем лікаря.

Современное состояние вопроса метаболической оценки и метафилактики кальциевого уролитиаза (по материалам XXVIII Ежегодного конгресса Европейской урологической ассоциации)

С.А.Возианов, А.И.Бойко, А.А.Губарь, С.В.Кушниренко

Резюме. Последние годы ознаменовались значительным оживлением интереса к проблеме этиологии и патогенеза мочекаменной болезни, что можно объяснить новыми возможностями углубленного изучения молекулярных, кристаллографических и биохимических процессов, которые являются основой для формирования камня. Таким образом, знание этиологии — необходимое условие для создания эффективной программы как для оптимального лечения, так и для предупреждения рецидивного камнеобразования или прогрессирующего роста резидуальных фрагментов. Статья освещает европейский опыт по решению данной проблемы.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, кальцийсодержащие камни, факторы риска, фармакологическая терапия.

Up-to-date statement of the question on metabolic evaluation and metaphylaxis of calcium urolithiasis (according to materials of Annual XXVIII Congress of European Association of Urology)

S.O. Vozianov, A.I. Boyko, A.O. Gubar, S.V. Kushnirenko

Summary. The last years were marked by substantial reviving of interest to the problem of urolithiasis etiology and pathogenesis that might be explained by the possibilities opened for thorough study of molecular, crystalloid and biochemical processes which are the stone forming basis. Thus knowing of etiology is a necessary condition for effective program creation both for optimal treatment and prevention of recurrent formation and growth of residual fragments. The article is dedicated to European experience on such a problem.

Key words: stone disease, calcium containing stones, risk factors, pharmacological therapy.

Адреса для листування:

Бойко Андрій Іванович
04053, Київ,
вул. Юрія Коцюбинського, 9 А
ДУ «Інститут урології» НАМН України
E-mail: boyko.med@gmail.com

Одержано 21.01.2014

Таблиця 3

Біохімічні фактори ризику	Обґрунтування фармакологічної терапії	Фармакологічне лікування пацієнтів із HTA	
		Призначення	
Гіперкальціурія	Екскреція кальцію >8 ммоль/добу	Гідрохлоротиазид: у дорослих 25–50 мг/добу; у дітей 0,5–1 мг/кг/добу	
Неадекватні значення рН	Внутрішньоклітинний ацидоз у нефронах	Лужні цитрати 9–12 г/добу у 3 прийоми або натрію бікарбонат 1,5 г 3 рази на добу	