

Современный подход к метафилактике мочекаменной болезни

О.Д. Никитин

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

В настоящее время чрезвычайно актуален поиск методов воздействия на звенья патогенеза идиопатического камнеобразования и в этой связи сложно переоценить значение действующего вещества келлин (виснагин) из экстракта растения *Ammi visnaga* (Амми зубная), которое тормозит процесс кристаллизации путем ингибирования роста кристаллов и их агрегации. Применение препарата Флавия® оказывает выраженный литолитический и литокинетический эффект, что подтверждается не только самостоятельным отхождением камней у пациентов основной группы, а также достоверным уменьшением размеров конкрементов, локализованных в чашках почки.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метафилактика, фитотерапия, Флавия®.

Метафилактика – это лечение после наступления заболевания, то есть, с момента установления наличия камня в почке, что подразумевает целый комплекс мероприятий: проведение литокинетической и литолитической терапии, диету, коррекцию метаболических нарушений, направленных на предупреждение рецидива заболевания [6] (рис. 1).

Важным фактором образования конкрементов является обмен веществ, поэтому для исключения каких-либо нарушений необходимо провести оценку метаболизма. Кроме того, правильный анализ конкремента в отношении каких-либо нарушений обмена веществ служит основой для принятия дальнейших решений по диагностике и лечению. Зачастую конкременты состоят из различных веществ [1, 4]. Клинически наиболее значимые вещества и их минеральные составляющие приведены в табл. 1.

К факторам, которые определяют повышенный риск камнеобразования относятся:

- развитие мочекаменной болезни (МКБ) в раннем возрасте (особенно у детей и подростков);
- семейный анамнез МКБ;
- бруксит в составе конкрементов ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$);
- мочевая кислота и урат в составе конкрементов;
- инфекционные конкременты;
- единственная почка (сама по себе единственная почка не обладает повышенным риском повторного камнеобразования, однако профилактика возможного рецидива при этом имеет большое значение) [12].

Множественные методы удаления камней из почек и мочевых путей не избавляют большого от возможного рецидивного камнеобразования. Результаты исследований свидетельствуют, что в течение первого года рецидив камнеобразования наблюдается у 10–15% пациентов, через 5 лет – у 50%, а через двадцать лет повторное рецидивирование МКБ наблюдается у более чем 75% больных [2, 9].

Прежде всего, с целью предупреждения рецидивного камнеобразования пациентам следует рекомендовать изменения в образе жизни для устранения общих факторов риска, а именно – сбалансированное питание, питьевой режим, уменьшение стрессовых воздействий [10] (табл. 2).

Кроме этого, существуют совершенно определенные рекомендации по специальным мерам метафилактики в зави-

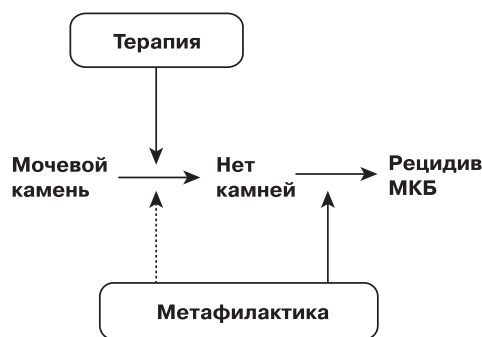


Рис. 1. Метафилактика мочекаменной болезни (МКБ)

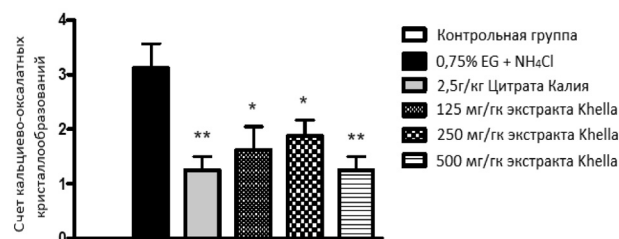


Рис. 2. Содержание кристаллов оксалата кальция в паренхиме почки после введения келлина в различных дозах (* $p < 0,5$, ** $p < 0,01$)

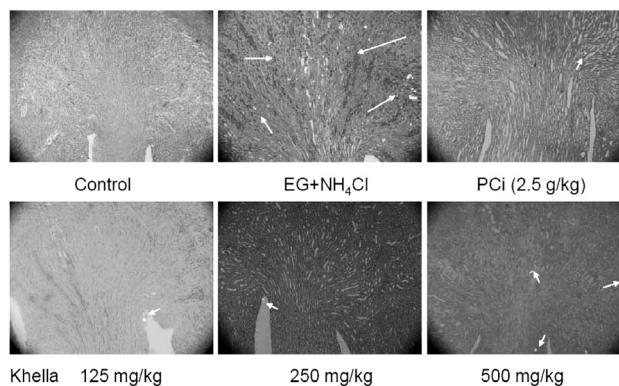


Рис. 3. Гистопатологическая картина срезов почек крыс при этиленгликоль-индуцированной гипероксалурии на фоне приема цитрата калия и келлина в различной дозировке

симости от состава камней или вида обменных нарушений [12] (табл. 3).

В настоящее время чрезвычайно актуален поиск методов воздействия на звенья патогенеза идиопатического камнеобразования и в этой связи сложно переоценить значение дей-

Минеральные составляющие камней

Химическое название	Минералогическое название	Химическая формула
Моногидрат оксалата кальция	Вевеллит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Дигидрат оксалата кальция	Веделлит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Фосфат кальция	Апатит	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot (\text{OH})_2$
Гидроксофосфат кальция	Гидроксиапатит	$\text{Ca}_5(\text{PO}_3)_3(\text{OH})$
Фосфат β-трикальция	Витлокит	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Фосфат карбоната апатит	Даллит	$\text{Ca}_5(\text{PO}_3)_3(\text{OH})$
Гидрогенфосфат кальция	Брушит	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Карбонат кальция	Арагонит	CaCO_3
Фаосфат октакальция		$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Дигидрат мочевой кислоты	Урицит	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Урат аммония		$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
Моногидрат урата натриевой кислоты		$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Фосфат магния аммония	Струвит	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Гидрогенфосфат магния тригидрат	Ньюберит	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Фосфат магния аммония моногидрат	Диттмарит	$\text{MgNH}_4(\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$
Цистин		$[\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$
Гипс	Дигидрат сульфата кальция Тетрагидрат фосфата цинка	$\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$
Ксантин		
2,8-дигидроксиаденин		
Белковые		
Холестерол		
Кальцит		
Урат калия		
Фосфат тримагнезии		
Меламин		
Матрикс		
Лекарственные конкременты	Активные компоненты кристаллизации в моче	
Субстанции, наносящие вред составу мочи		
Инородное тело конкремента		

ствующего вещества келлин (виснагин) из экстракта растения *Ammi visnaga* (Амми зубная), которое тормозит процесс кристаллизации путем ингибирования роста кристаллов и их агрегации. В экспериментальном исследовании на животных (крысах) P. Vanachayangkul с соавторами показали, что пероральное введение 125, 250 или 500 мг/кг экстракта *Ammi visnaga* в течение 14 дней значительно снижает количество оксалатных депозитов в почках [5, 11] (рис. 2, 3).

Экспериментальное исследование на модели этиленгликоль-индуцированной гипероксалурии у крыс продемонстрировало эффективность применения *Ammi visnaga* в течение 28 сут. Авторы описывают мочегонное и противовоспалительное действие экстракта, нефропротекторный эффект и снижение концентрации в моче литогенных агентов [7] (рис. 4).

Установлено, что кроме препятствия перенасыщению мочи, реактивные формы кислорода также отвечают за клеточные повреждения, поэтому другой эффективной тактикой лечения МКБ может быть уменьшение окислительного стресса нефронов. Экспериментальное исследование действия экстракта *Ammi visnaga* при цисплатин-индуцированной нефротоксичности показало, что келлин ингибирует перекисное окисление липидов в срезах коры почки. Это свой-

ство келлина может способствовать нормализации функции почек и предотвращать повреждение нефронов [8].

С точки зрения клинической практики, необходимо добавить, что экстракт *Ammi visnaga* (Амми зубной) содержится в фитопрепарате Флавия® (Flavia®), производимом в Швейцарии. Кроме перечисленного растительного продукта, эффективность которого была доказана в исследованиях *in vitro* и эксперименте, препарат содержит еще такие растительные

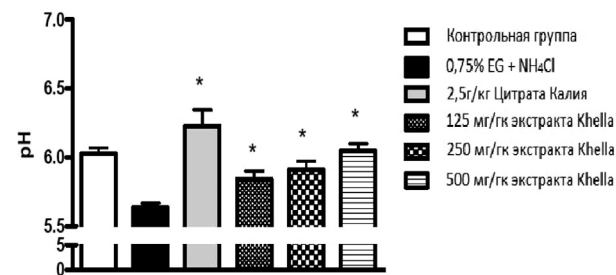


Рис. 4. Реакция мочи после введения келлина в различных дозах в сравнении с цитратом калия (*p<0,5)

Рекомендации по устранению общих факторов риска камнеобразования

Употребление жидкости	Количество жидкости: 2,5–3,0 л/сут Равномерное потребление жидкости в течение дня Напитки с нейтральным pH Диурез: 2,0–2,5 л/сут Удельный вес мочи: <1010
Рекомендации по сбалансированному питанию	Сбалансированное питание* Большое количество овощей и клетчатки Норма потребления кальция: 1–1,2 г/сут Ограниченное потребление NaCl: 4–5 г/сут Ограниченное потребление белков животного происхождения: 0,8–1,0 г/кг/сут
Рекомендации по образу жизни для устранения общих факторов риска	ИМТ: 18–25 кг/м ² (целевое значение для взрослых, не относится к детям) Избегайте стрессовых ситуаций Обеспечивайте достаточную физическую активность Не допускайте обезвоживания организма

экстракты, как Juniperus oil (масло ягод можжевельника), Pinus oil (сосновое масло), Menta piperita oil (масло мяты перцовой), Herba Leonuris candiaca (экстракт травы пустырника), Chamomillae flores (цветки ромашки) и Castor oil (касторовое масло). Эфирные масла, входящие в состав препарата, благодаря высокой растворимости и капиллярной активности быстро попадают в кровь и способствуют улучшению почечного кровообращения, обеспечивают спазмолитическое, противовоспалительное, антимикробное и диуретическое действия. Флавия® способствует образованию защитного коллоида в моче, препятствует увеличению в размерах существующих конкрементов и образованию новых [3].

Основное действующее вещество экстракта Амми зубной (Ammi visnaga) – келлин (виснагин). Келлин обладает выраженными спазмолитическими свойствами, устраняет спазмы сосудов, улучшает кровоснабжение почек и мочевых путей, обладает мочегонным и антимикробным действием, что очень важно для лучшего отхождения мочевых конкрементов, при почечной колике, а также облегчает катетеризацию мочеточников.

Фитонциды и эфирные масла в составе Флавии®, кроме бактерицидного и бактериостатического действия, способствуют выведению конкрементов из почек и мочевых путей, предотвращают рецидивы МКБ путем создания оптимального pH мочи. За счет комплексного синергического действия компонентов Флавия® обладает спазмолитическим, диуретическим эффектом, что нормализует пассаж мочи и улучшает функциональную активность почек, регулирует минеральный обмен, оказывает детоксикационное воздействие за счет выведения токсических продуктов азотистого обмена. Флавия® также обладает обезболивающими и мягки-

м седативным свойствами, что имеет значение для пациентов в период отхождения конкрементов.

Таким образом, растительный препарат Флавия® является безопасным и эффективным средством лечения мочекаменной болезни, уролитиаза, профилактики рецидива камнеобразования после литотрипсии, бессимптомной бактериурии, дизурических расстройств, хронических инфекций мочевых путей.

В урологических отделениях различных регионов Украины в период с 2013 по 2014 г. проводили исследование, в котором принимали участие 587 пациентов (его результаты опубликованы). В результате проведенного исследования была доказана эффективность Флавии® в лечении больных с камнями почек и мочеточников с точки зрения ее литокинетической активности. Прием Флавии® способствовал самостоятельному отхождению камней, а также уменьшению их в размерах.

Это обстоятельство вызвало необходимость изучения эффективности Флавии® с позиций ее литолитического действия. Особенно это свойство препарата является актуальным для камней почек, локализующихся в чашках почки, особенно – в нижней.

Вероятность самостоятельного отхождения таких камней крайне мала. С другой стороны, возможность экстра- или интракорпоральной литотрипсии в таких случаях весьма сомнительна. В этих условиях литолитическая активность Флавии® представляется весьма актуальной.

Цель исследования: оценить литолитическую эффективность применения препарата Флавия® у больных идиопатическим уролитиазом с локализацией камня в нижней чашке почки. Эффективность препарата оценивали по таким критериям: элиминация камней, уменьшение их размеров и изменения показателей крови и мочи в процессе лечения.

Таблица 3

Специальные меры метафилактики в зависимости от состава камней или вида обменных нарушений

Показатели мочи	Рекомендуемое лечение	LE	GR
Гиперкальциурия	Тиазид + цитрат калия	1a	A
Гипероксалурия	Ограничение потребления	2b	A
Кишечная гипероксалурия	Калия цитрат	3–4	C
	Препараты кальция	2	B
	Абсорбция оксалата	3	B
Гипоцитратурия	Цитрат калия	1b	A
Высокое содержание натрия	Ограниченное потребление соли	1b	A
Низкий объем выделяемой мочи	Увеличение потребления жидкости	1b	A
Содержание мочевины, свидетельствующее о высоком потреблении животных белков	Ограничение потребления животных белков	1b	A
Нарушений не обнаружено	Употребление большого количества жидкости	2b	B

Локализация и размер камней у обследуемых пациентов

Локализация камней	ОГ			ГС		
	Количество больных	Средний размер (мм)		Количество больных	Средний размер (мм)	
		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения
Камень нижней чашки	35	6,5 ± 0,32	3,4±0,07*	31	6,3 ± 0,29	6,0±0,3
Камень верхней чашки	4	5,8 ± 0,41	2,4±0,06*	5	5,5 ± 0,19	5,3±0,23
Камень средней чашки	21	5,9 ± 0,34	3,1±0,08*	19	5,7 ± 0,21	5,5±0,23

Таблица 5

Клиническая эффективность проводимого лечения у больных ОГ и ГС (по критерию Фридмана)

Клинические проявления	ОГ		ГС	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боль в пояснице ноющего характера	2,93±0,52	1,8±0,5	3,05±0,2	2,01±0,31
Болезненность при пальпации в области почек, по ходу мочеточника	0,49±0,34	0,10±0,25	0,51±0,44	0,43±0,21
Дизурия	1,27±0,07	0,28±0,19	1,54±0,79	1,47±0,3
Гематурия	0,19±0,04	0,00±0,00	0,21±0,06	0,07±0,03
Диурез (л)	0,87± 0,2	2,05±0,17	1,0 ± 0,2	1,6±0,31
pH-мочи	5,7 ± 0,5	6,4±0,15	5,8 ± 0,23	6,1±0,51

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 115 пациентов (74 мужчин и 41 женщина в возрасте от 23 до 76 лет), у которых после самостоятельного отхождения конкремента из мочеточника был диагностирован камень в чашке почки размером от 5 до 10 мм. Основную группу (ОГ) составили 60 пациентов, которые принимали Флавию® по 1 капсуле 2 раза в день на протяжении 3 мес, 55 больных группы сравнения (ГС) принимали растительные диуретики (мочегонные сборы).

В диагностике МКБ использовали лабораторные и визуализирующие методы исследования.

Лабораторные методы обследования включали:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (определение уровня кальция, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, натрия, кальция в сыворотке крови);
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ мочи (определение уровня кальция, кальция, мочевой кислоты, натрия, оксалатов);
- рН-метрия мочи утром, днем и вечером при обычном для данного пациента режиме и рационе в течение нескольких дней;
- бактериологическое исследование мочи;
- анализ состава мочевых камней.

Из инструментальных методов обследования проводили:

- УЗИ почек (оценивается расположение камня, его размеры, толщина паренхимы почки, состояние чашечно-лоханочной системы);

- обзорная урография;
- экскреторная урография;
- радиоизотопное исследование функции почек;
- компьютерная томография.

Всем без исключения пациентам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевых путей, а также лабораторное исследование мочи до лечения и после его завершения. Обследование больных в полном объеме произведено парциально.

В исследование не включали пациентов с острым обструктивным пиелонефритом, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в фазе декомпенсации, растительные аллергии, а также те, кто отказался принимать участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные по локализации камней и их размерам представлены в табл. 4.

У больных обеих групп преобладающей была локализация камней в нижней чашке почки – 35 в ОГ, 31 – в ГС, камни верхней чашки почки определялись у 4 пациентов ОГ и 5 – ГС, камни средней чашки почки – у 21 и 19 соответственно. Анализируя размер камней хочется отметить, что в значительной части случаев на элиминацию конкрементов рассчитывать не приходилось, так как их размер превышал 5 мм. Особенно это касалось камней, локализованной в нижней чашке почки.

На наш взгляд, самым значительным результатом эффективности лечения в данной ситуации является уменьше-

Таблица 6

Динамика биохимических показателей крови и мочи у пациентов обеих групп в результате проводимого лечения

Показатели	ОГ		ГС	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Мочевина крови, ммоль/л	5,9±0,1	5,6±0,09	6,0±0,11	6,1±0,09
Креатинин крови, мкмоль/л	95±0,09	82±0,32	100±0,17	91±0,15
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	348±3,9	258±6,4	337±7,5	319±6,8
Натрий, ммоль/л	128±3,1	121±2,9	130±4,2	127±5,0
Калий, ммоль/л	4,2±0,1	4,1±0,2	4,3±0,17	4,2±0,32
Кальций, ммоль/л	2,4±0,17	2,3±0,23	2,3±0,15	2,4±0,2
pH-мочи	5,7±0,9	6,6±0,08	5,5±0,18	6,2±0,41

ние размера камня; именно этот факт послужил для нас основным критерием оценки результативности терапии. Следует особо отметить, что у 21 больного ОГ, что составляет 35%, при контрольном УЗИ, проведенном после лечения камень выявлен не был. Также очень важным является тот факт, что у 2 пациентов ОГ с локализацией камня в верхней чашке и у 7 пациентов с локализацией конкремента в средней чашке отмечалось их самостоятельное отхождение.

Изменение выраженности клинических симптомов на фоне проводимого лечения продемонстрировано в табл. 5.

Следует отметить, что у пациентов, принимавших Флавию®, наблюдалось значительное улучшение таких параметров, как уменьшение болевых ощущений в области поясницы, гематурия, дизурия, а также увеличение диуреза и, что особенно ценно, – нормализация рН. Последнее обстоятельство имеет большое значение для пациентов с уратокаменной болезнью, которые составляют значительную часть из общего числа больных, принявших участие в исследовании.

Результаты воздействия проводимого лечения на биохимические параметры крови и мочи, которые мы трактовали как метаболические критерии эффективности, приведены в табл. 6.

Как следует из табл. 6, биохимические исследования выявили значительное снижение уровня мочевой кислоты крови (с $348 \pm 3,9$ до $258 \pm 6,4$ мкмоль/л) у пациентов, принимавших Флавию®, что свидетельствует о хемолитической активности ее активных компонентов. В ГС подобной динамики отмечено не было ($337 \pm 7,5$ мкмоль/л до лечения и $319 \pm 6,8$ мкмоль/л – после).

Сучасний підхід до метафілактики сечокам'яної хвороби О.Д. Нікітін

В даний час надзвичайно актуальним є пошук методів впливу на ланки патогенезу ідіопатичного камнеутворення і у цьому зв'язку складно переоцінити значення діючої речовини келлін (віснагін) з екстракту рослини *Ammi visnaga*, яке гальмує процес кристалізації шляхом інгібування росту кристалів та їх агрегації. Застосування препарату Флавія® має виражений літолitiчний і літокінетичний ефект, що підтверджується не тільки самостійним відходженням каменів у пацієнтів основної групи, а також достовірним зменшенням розмірів конкрементів, локалізованих в чашках почки.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, метафілактика, фітотерапія, Флавія®.

Достаточно показательными являются изменения уровня уратурии и оксалатурии, которые у части больных ОГ и ГС удалось отследить в динамике лечения. В соответствии с полученными результатами уровень мочевой кислоты мочи уменьшился с $5,18 \pm 0,73$ до $1,86 \pm 0,31$ ммоль/сут, а уровень оксалатурии – с $53,24 \pm 3,16$ до $23,38 \pm 4,50$ мг/сут ($p < 0,005$).

Анализируя изложенные выше данные, хочется отметить, что новая информация об экспериментальных исследованиях влияния активного компонента келлина (виснагина) экстракта *Ammi visnaga* на патогенетические звенья камнеобразования позволяют по-новому взглянуть на известный препарат Флавию® и его возможности для действенной метафилактики мочекаменной болезни.

ВЫВОДЫ

1. Хемолитическая активность Флавии®, обусловленная ее активным компонентом келлином, обеспечивает действенную метафилактику мочекаменной болезни и позволяет расширить рамки консервативного лечения заболевания.

2. Применение препарата Флавию® оказывает выраженный литолитический и литокинетический эффект, что подтверждается не только самостоятельным отхождением камней у пациентов ОГ, а также достоверным уменьшением размеров конкрементов, локализованных в чашках почки.

3. Растительное происхождение препарата Флавию® обеспечивает отсутствие побочных эффектов и абсолютную безопасность его применения у всех категорий больных мочекаменной болезнью.

The modern approach to metaphylaxis urolithiasis O.D. Nikitin

At the present time is extremely relevant search methods to influence the pathogenesis of idiopathic stone formation, and, in this regard, it is difficult to overestimate the importance of the active substance Kellin (visnagin) of the extract of the plant *Ammi visnaga*, which slows down the process of crystallization by inhibiting crystal growth and aggregation. Use of the drug has a pronounced Flavia® litholytic and lithokinetic effects, as evidenced not only self-discharge of stones in patients exhaust, as well as significant reduction in the size of stones.

Key words: urolithiasis, metaphylaxis, herbal medicine, Flavia®.

Сведения об авторе

Никитин Олег Дмитриевич – Кафедра урологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13. E-mail: nikitin@bigmir.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Досвід трансуретрального ендоскопічного лазерного лікування сечокам'яної хвороби та використання препарату Flavia / Джуран Б.В., Когут В.В., Бойко А.І., Крижевський В. В. [та ін.] // Здоров'є мужчини. – 2011. – № 1. – С. 96–98.
2. Россіхін В.В. Ефективність фітопрепарату Flavia у післяопераційному лікуванні хворих нефролітазом, які перенесли дистанційну ударно-хвильову літотрипсію / Россіхін В.В., Хощенко Ю.А., Осіпов П.Г. // Здоров'є мужчини. – 2010. – № 4. – С. 44–46.
3. Инструкция по применению препарата «Flavia™» в стране-производителе (Swiss Caps AG, Switzerland).
4. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. – СПб: Питер. 2000. – 379 с.
5. A prospective, randomized, controlled study to evaluate the efficacy and tolerability of Ayurvedic formulation «varuna and banana stem» in the management of urinary stones / Patankar S., Dobhada S., Bhansali M. [et al.] // J Altern Complement Med. – 2008. – № 14 (10). – P. 1287–90.
6. Densted J, Khoury S. Stone disease / 2nd International Consultation on stone disease. – 2008.

7. Mawatari K., Mashiko S., Watanabe M., and Nakagomi K. Fluorometric determination of khellin in human urine and serum by high-performance liquid chromatography using postcolumn photoirradiation, Analytical Sciences. 19:1071–1073 (2003).
8. Kursinszki L., Troilina J., and Szoke E. HPLC-determination of visnagin in genetically transformed root cultures of *Ammi visnaga* growing in liquid medium, Chemia Analityczna. 45: 229–236 (2000).
9. Gunaydin K. and Erim F.B. Determination of khellin and visnagin in *Ammi visnaga* fruits by capillary electrophoresis, Journal of Chromatography A. 954:291–294 (2002).
10. Singh S.S. Preclinical pharmacokinetics: An approach towards safer and efficacious drugs, Current Drug Metabolism. 7: 165–182 (2006).
11. Khan Z.A., Assiri A.M., Al-Afghani H.M., and Maghrabi T.M. Inhibition of oxalate nephrolithiasis with *Ammi visnaga* (Al-Khillah), Int Urol Nephrol. 33:605–608 (2001).
12. Guidelines on Urolithiasis C. Türk, T. Knoll, A. Petrik, K. Sarica, A. Skolarikos, M. Straub, C. Seitz. 35:98–100(2014).

Статья поступила в редакцию 02.12.2014