

Гіперкристалурія як фактор розвитку сечокам'яної хвороби, діагностика та напрямки лікування

В.В. Черненко, Д.В. Черненко, Н.І. Желтовська, В.Й. Савчук, Ю.М. Бондаренко, А.Л. Ключ, Е.В. Пилипенко

ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Під дією екзогенних, андрогенних, генетично-наслідкових факторів формуються порушення метаболізму каменеутворюючих солей кальцію, фосфору, магнію, оксалатів, сечової кислоти в сироватці крові і активне виділення їх нирками до стану гіперсатурації (перенасичення) сечі. При порушенні рівня інгібіторів кристалізації, сатурований розчин солі кристалізується з утворенням мікролітів. Утворення каменя нирки можливе тільки за наявності «будівельного матеріалу» – пересиченої сатурованої сечі, тому гіпероксалурія є передкам'яним станом. Лікувальні заходи повинні бути направлені на корекцію мінерального обміну в організмі після встановлення типу гіперкристалурії лабораторними тестами: транспорт солей, навантаження кальцієм, дієтичний тест – низькокальцієва дієта, тiazидний тест та визначення мінерального складу видаленого каменя чи каменя, що відійшов самостійно.

Генетично-наслідкові стани (10–15%) нараховують біля 30 різновидів, за яких головною ознакою чи симптомом у прояві хвороби є уролітіаз. На жаль, вроджені тубулопатії недостатньо вивчені, тому лікування носить симптоматичний характер, у деяких випадках можливі варіанти одночасної трансплантації нирок та печінки.

Клінічно виділено чотири основні форми гіперкристалурії: гіперкальціурія, гіпероксалурія, гіперурикурія, фосфатурія та змішані форми кристалурій.

Основний клінічний інтерес представляють набуті форми гіперкристалурій, із них абсорбтивні (кишкова гіперабсорбція II типу – абсорбтивна гіперкальціурія та абсорбтивна гіпероксалурія), що характерно для перебігу кальцій-оксалатного уролітіазу. На підставі цих даних формується метафілактика кальцій-оксалатного уролітіазу.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, гіперкристалурія, оксалурія, фосфатурія, уратурія.

Hypercrystalluria as a factor in the development of urine stone disease, diagnosis and directions of treatment

V.V. Chernenko, D.V. Chernenko, N.I. Hzeltovska, V.J. Savchuk, Yu.M. Bondarenko, A.L. Klus, Ye.V. Pilipenko

Under the action of exogenous, androgenic, genetically determined factors, the metabolism of stone-forming salts of calcium, phosphorus, magnesium, oxalates, uric acid in the blood serum and their active excretion by the kidneys to the state of supersaturation (oversaturation) is disturbed. When the level of crystallization inhibitors is disturbed, a saturated salt solution crystallizes with the formation of microliths. The formation of stones in the kidneys is possible only in the presence of «building material» - supersaturated saturated urine, therefore, hyperoxaluria is a pre-stone condition. Treatment measures should be aimed at correcting mineral metabolism in the body after establishing the type of hyperoxaluria using laboratory tests: salt transport, calcium load, dietary test - low-calcium diet, thiazide test and determination of the mineral composition of the removed (removed) stone.

Genetically consequential conditions (10–15%) count about 30 varieties in which the main sign or symptom in the manifestation of the disease is urolithiasis. Unfortunately, congenital tubulopathies are not sufficiently studied, so the treatment is symptomatic, in some cases simultaneous kidney and liver transplantation options are possible.

Clinically, 4 main forms of hypercrystalluria are distinguished: hypercalciuria, hyperoxaluria, hyperuricuria, phosphaturia and mixed forms of crystalluria. Acquired forms of hypercrystalluria, of which they are absorptive (type II intestinal hyperabsorption - absorptive hypercalciuria and absorptive hyperoxaluria), are of main clinical interest, which is characteristic of the course of calcium-oxalate urolithiasis. Metaphylaxis of calcium-oxalate urolithiasis is formed on the basis of these data.

Keywords: urolithiasis, hypercrystalluria, oxaluria, phosphaturia, uraturia.

Головна функція нирки – секреція кінцевих продуктів обміну токсичних речовин, зокрема сечовини і креатиніну. Клубочки нирки є основними функціональними одиницями. Проходження крові через капілярну сітку клубочка пов'язано з ультрафільтратом (первинним утворенням сечі), який із капілярного простору клубочка переходить в початкову частину

капілярів першого порядку. Ендотелій капілярів має властивість високої проникливості (більше ніж у 25 разів) порівняно з іншими капілярами в організмі. Через цей фільтр можуть проходити частки радіусом не більше 15 Ангстремів, білок плазми крові практично не фільтрується, проте існує мінімальна кількість альбуміну. Первинна сеча – це практично плазма крові, але

рівень неіонізованих кристаліодів (глюкоза, сечовина, креатинін) у ній вищий на 4%, ніж у плазмі крові.

Основна функція ниркових каналців – це секреція і реабсорбція. Секреція в просвіт каналців речовин, які розташовані в перитубулярних каналцях. Ці процеси проходять під контролем нервових, гормональних, гуморальних факторів. Важливим у процесі реабсорбції є функція проксимальних каналців: глюкоза і білки реабсорбуються повністю, Na , K^+ , HCO_3^- , NH_4^+ , вітамін С – до 25%. Резорбція Ca^{++} відбувається по всій довжині нефрону, і біля 70% води, резорбція сульфатів ($-\text{SO}_4$) повністю в проксимальних каналцях, фосфати – залежать від рівня гормонів парацитоподібних залоз. Резорбція 15% Na , K^+ , Cl^- проходить в дистальних каналцях нирки.

Під дією різних екзогенних, ендогенних та генетичних факторів спостерігається порушення метаболізму в біологічних середовищах, що супроводжується підвищенням рівня каменеутворювальних речовин за рахунок підвищення Ca , P , Mg , оксалатів, сечової кислоти в сироватці крові. Це призводить до перенасичення сечі солями та збільшення їх виділення нирками як основного органа в підтриманні гомеостазу. Перенасиченість сечі при порушенні рівня інгібіторів кристалізації (цитрат, магній, цинк, неорганічний пірофосфат, нефрокальцін, білок Тамма-Хорсфалла та мукополісахаридів) призводить до утворення кристалів – гіперкристалурії, агрегації та утворення мікролітів.

Найбільш важливим станом у формуванні кристалів і мікролітів є сатурація сечі. Сатурація – це стан, що виникає за умови неможливості подальшого розчинення солей (сатурований розчин). Хімічні процеси в чистому розчині відрізняються від процесів у сечі. Сеча – біологічно активне середовище, яке має інгібітори кристалізації та агрегації. Низькомолекулярні інгібітори в сечі інгібують агрегацію. Суперсатурація є надлишком вільної енергії (так звана термодинамічна сила), яка необхідна для формування кристала.

Гіперкристалурія на сьогодні асоціюється з передкам'яним станом, особливо в патогенезі рецидивного каменеутворення у пацієнтів із сечокам'яною хворобою. Згідно із сучасними даними, серед причин, що викликають порушення ниркової фільтрації і виділення неповноцінної сечі з виникненням гіперкристалурії і нефролітазу, значну роль відіграють вроджені патологічні стани в нирках – ферментопатії (тубулопатії), за яких уражені проксимальні чи дистальні каналці нирок. Тубулопатії – порушення обмінних процесів в організмі чи функції ниркових каналців у результаті недостатності або відсутності певного ферменту.

Генетично обумовлені тубулопатії – це вроджені «помилки» метаболізму:

- оксалурія,
- уратурія,
- цистинурія,
- аміноацидурія,
- галактоземія,
- фруктоземія,
- лактоземія.

Необхідно констатувати, що оксалурія, уратурія, цистинурія, аміноацидурія можуть бути і набутими. Вони виникають після перенесених захворювань: хвороб

роб нирок (пієлонефрит, гломерулонефрит), хвороб кишечника, печінки (холецистит, гепатит) у зв'язку з порушенням їхньої функції.

Генетичні розлади і гіперкристалурія

У генетичному каталозі McKusick On-Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) виявлено біля 30 станів, за яких уролітіаз є головною ознакою чи симптомом у загальному прояві хвороби (гетерогенні стани з різними клінічними, біохімічними і генетичними проявами).

Хвороби, що супроводжують гіперкристалурію з утворенням каменів у нирках, перераховані в каталозі. Деякі з них глибоко вивчені і зрозумілі (первинна гіпероксалурія), інші значно поширені, проте мало вивчені (сімейна ідіопатична гіперкальціурія).

Усі стани можна розподілити на декілька груп:

1. Стани, за яких були очевидні наслідкові форми, гени були клоновані, мутації ідентифіковані і встановлені причинні зв'язки між генотипом та фенотипом.
2. Стани, коли наслідкові прояви прослідковуються, генетичні основи їх не встановлені і орієнтація тільки на сімейний стан (анамнез).
3. Певна група моногенних захворювань – автономних Х-взаємопов'язаних, рецесивних і домінантних станів. Відомо, що моногенні захворювання супроводжуються стабільною гіперкристалурією і більшістю типів сечових каменів: оксалат кальцію, оксалат кальцію у комбінації з кальцій-фосфатом, сечова кислота і пуринові камені, цистинурія і цистинові камені.

Встановлення генетичного внеску в уролітіаз значно утруднено за рахунок його багатофакторної природи, особливо при утворенні каменів повністю чи частково із оксалату кальцію. Існує значна кількість параметрів, які спрямовані на кристалізацію оксалату кальцію у нирках, а саме: – висока сечова концентрація оксалату кальцію разом із промоторами кристалізації (урати, сечова кислота) та низька концентрація інгібіторів кристалізації (цитрат, уромодулін, остеопонін, нефрокальцін) генетично детерміновані види нефролітазу. Зрозуміло, що без гіперкристалурії («будівельного матеріалу») не може бути конкременту.

Типи гіперкристалурії

Первинна гіпероксалурія типу 1 (ПГ-1) – це аутосомно-рецесивне порушення метаболізму гліюксилату, яке спричинює недостатність у печінці проміжного метаболічного ферменту аланін-гліюксилат амінотрансферази. Описано також часткову мутацію, котра призводить не до зниження активності, а до зменшення компартименталізації ферменту в мітохондріях замість пероксисом. Множинні інші специфічні мутації також ідентифіковані, їх широке різнобарв'я змінило тактику клінічних підходів, особливо при перинатальній діагностиці.

Клінічно ПГ-1 характеризується підвищенням рівня екскреції оксалату і гліюксилату та хронічним накопиченням оксалату кальцію в сечовому тракті з утворенням каменів в нирковій паренхімі (нефрокальциноз). ПГ-1 високо гетерогенне захворювання на клінічному та молекулярному рівні. Клінічний рівень – це захво-

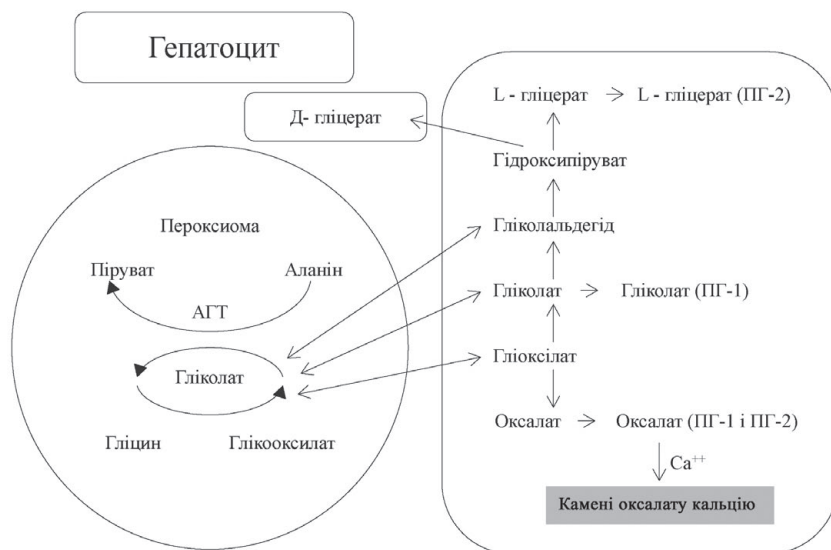


Рис. 1. Механізм патогенезу ПГ-1 на рівні пероксисом гепатоцитів

рювання нирок, молекулярний – захворювання печінки (рис. 1, 2).

Клінічно фенотип хвороби гетерогенний. Деякі автори виділяють клінічно неонатальні, дитячі, дорослі форми, що вірогідно є перебігом хвороби по термінам і тяжкості маніфестацій клінічних форм. Перебіг стану проявляється від 1 і до 7 років, але у більшості – до 5 років. Хвороба маніфестує нирковими кольками, гематурією. На фоні нефрокальцинозу прогресує ниркова недостатність, уремія і летальний стан до 20 років у 80%. На цьому фоні оксалат кальцію накопичується в багатьох тканинах організму (системний оксалоз). Патогенетичним методом лікування є пересадка печінки з ураженими нирками, заміна біохімічно та патофізіологічно дефектних органів одночасно.

В урології відомо понад 100 таких пересадок одночасно з приводу ПГ-1. Слід зазначити, що часткова трансплантація печінки чи нирки неефективні.

Первинна гіпероксалурія типу 2 (ПГ-2) – аутосомно-рецесивне захворювання на біохімічному рівні. Виникає на фоні недостатньо проміжного ферменту гліоксилатредуктази. В організмі людини гліоксилатредуктаза сприяє перетворенню гліоксилату в гліколат. У разі недостатності гліоксилатредуктази значна кількість гліоксилату метаболізується в оксалат. Гліоксилат токсичний для тканин і викликає низку ферментативних порушень, а гліколат не токсичний. Клінічно перебіг схожий з ПГ-1, багато спільних симптомів, але перебіг менш виражений. У певних обставинах хворі також потрапляють до термінальної ХНН. У подальшому проводять каузальну терапію (хронічний гемодіаліз, трансплантація).

Х-зчеплений рецесивний нефролітіаз

Хвороба Дента (можливо тип III) – гіпофосфатемічний рахіт. Це алейні варіанти Х-специфічного ниркового порушення з характерною протеїнуриєю (низькомолекулярний білок), вираженою гіперкальціурією, фосфатуриєю, нефрокальцинозом, нефролі-

тіазом та нирковою недостатністю. За хімічною будовою ниркові камені складаються з фосфату кальцію, оксалату кальцію.

Синдром Леша-Ніхана – Х-зчеплене рецесивне захворювання, що розвивається в результаті дефіциту ферменту гіпоксантигуанінфосфорібозилтрансферази. Виділяють три клінічні форми:

- класична хвороба Леша-Ніхана,
- атипова без ураження ЦНС,
- атипова з ураженням ЦНС.

Разом із затримкою розумового розвитку і неврологічного стану у хворих розвивається нефролітіаз на фоні високого синтезу та екскреції сечової кислоти – стійка гіперурикемія. Під час лікування рекомендують застосування аллопуринолу, який інгібує ксантиноксидазу

і знижує рівень урикемії, а також нейротрансмітерів (L-5-гідрокситріптофан, карти ДОПА, Лева ДОПА, тетрабеназин).

Синдром де Тоні-Дебре-Фанконі – порушення кальцій-фосфатного обміну (рахітоподібні захворювання) наслідкова тубулопатія з порушенням реабсорбції фосфатів, аміно-рецесивне захворювання, при якому підвищується сечова екскреція ксантину і, меншою мірою, гіпоксантину. Хворіють частіше чоловіки. Причина – дефіцит ферменту ксантиноксидази (ксантиндегідрогенази), який каталізує перетворення гіпоксантину в ксантин і далі в сечову кислоту.

Цистинурія – спадкове захворювання нирок, при якому підвищується сечова секреція цистину, лізину, аргініну і орнітину. Цистин погано розчиняється і тому спричинює каменеутворення. З генетичної точки зору цистинурія є гетерогенним захворюванням. З лікувальною метою рекомендовано залуження сечі до рН >7 (цитратні суміші, водний режим – діурез >2 л).

Уратурія – виникає внаслідок порушення синтезу пуринового обміну. Виділяється в процесі клубочкової фільтрації і кальцієвої секреції та реабсорбції. Підвищення рівня сечової кислоти відбувається у всіх випадках розпаду нуклеотидів, зокрема і при пієлонефриті: 97% каменів (за хімічним аналізом) складаються із сечової кислоти і 3% – з солей уратів. У лікуванні рекомендовано аллопуринол 100 мг тричі на добу, аденурик 80–120 мг, молочно-рослинну дієту, водний режим.

Галактоземія і фруктоземія – вроджені порушення вуглеводного обміну, які виявляють у 12–13% хворих на нефролітіаз. Галактоземія виникає в результаті порушення перетворення галактози в глюкозу в результаті дефіциту ферменту галактозо-1-фосфатуридилтрансферази в печінці та еритроцитах. Надходження в клубочковий фільтрат значної кількості галактози зумовлює розвиток галактозурії і втрату амінокислот. Галактоза токсична і спричинює порушення функцій печінки, нирок, рогівки очей. Рекомендовано: дієтотерапія, симптоматичне лікування.

Фруктоземія – непереносимість хворими фруктози через недостатність ферменту фруктозо-1-фосфаталядолази в печінці, нирках, слизовій оболонці кишечника. Розвивається фруктозурія, що супроводжується протеїнурією; аміноацидурією, в крові накопичується фруктоза, яка має токсичні властивості. Рекомендовано: дієтотерапія, симптоматичне лікування.

Ниркова форма первинного гіперпаратиреоїдизму

Ниркова форма первинного гіперпаратиреоїдизму (ПГ) зумовлена первинною світлоклітинною гіперплазією з аденоматозом чи без нього парашитоподібної залози. Відбувається підвищення в крові рівня паратгормону, який токсично діє на епітелій клубочкових каналців з подальшою їх дистрофією і гіперкальціурією на фоні гіпомагнійурії. Рекомендовано: спостереження та лікування в ендокринолога.

Поряд із вродженими табулопатіями, які супроводжуються різними формами гіперкальціурії, значну частку випадків становлять набуті форми гіперкальціурії.

Порушення обміну в організмі вітаміну D

Недостатня кількість в організмі вітаміну D призводить до гіперкальціурії, а в певних випадках – до розвитку сечокам'яної хвороби. Перенасиченість вітаміну D при його лікувальному призначенні – передозування чинить токсичну дію на ниркову паренхіму, зумовлюючи порушення функції каналців, нефрокальциноз і камені нирок.

Порушення обміну вітаміну B₆ (піридоксин)

Піридоксин, як і вітамін D, метаболізується печінкою у важливий кофактор для АТГ. Токсичний фактор вітаміну B₆ не з'ясований. Дефіцит АТГ проявляється в гепатоцитах. Дія піридоксину в гепатоцитах вивчена недостатньо. Найбільш вірогідно, що вітамін B₆ змінює стабільність АТГ шляхом покращення транспортування піридоксину у вигляді піридоксальфосфату в мітохондріях. Вітамін B₆ в організмі фосфорилується в піридоксин-5-фосфат і входить до складу ферментів, виконує декарбоксілювання, трасамінування і рацемізацію амінокислот, сприяє обміну триптофану і біосинтезу серотоніну. Піридоксин рекомендовано застосовувати при гіперкальціурії, оксалурії та у хворих після видалення каменів (Са Ох) із сечовивідних шляхів з метою вторинної профілактики. Підвищену екскрецію кальцію реєструють при системних захворюваннях скелета, а саме: остеомієліт, саркоїдоз, туберкульоз, акромегалія, тяжкі травми скелета, суглобів, порушення відтоку сечі при аномаліях розвитку сечовидільної системи, сечоміхурової обструкції. Встановлено, що гіподинамія супроводжується підвищеною екскрецією кальцію.

Синдром Бернетта (Milk-alkali-syndrome). Утворення лужних каменів у нирках у пацієнтів з виразковою хворобою на тлі гіперацидного гастриту при довготривалому вживанні молока і лужних ліків.

Екзогенні фактори гіперкальціурії

Значну роль у порушенні колоїдного стану сечі відіграють екзогенні фактори:

- питна вода,
- харчові продукти,

- зовнішнє середовище,
- дисбаланс мікроелементів.

Важливе значення має харчування, позаяк переважання в раціоні кислих та м'ясних продуктів супроводжується збільшенням в організмі пуринів, закисленням сечі з утворенням сечокиислої гіперкристалурії і сечокиислою нефролітіазу.

Такі лікарські препарати, як сульфаніламід, тетрацикліни, антикоагулянти, аспірин, метоксифлюран, вітаміни D і С, глюкокортикостероїди, нітрофурані, деякі антибіотики та інші, також зумовлюють розвиток гіперкальціурії.

У виникненні гіперкальціурії велику роль відіграють супутні захворювання: тbc, онкозахворювання, подагра, поліартрит, патологія крові, променева терапія. При подагрі 90% сечової кислоти обумовлено гіперсекрецією нирками.

Типи гіперкальціурії

Гіперкальціурія має велику різноманітність. В її основі лежать різні патогенетичні механізми (таблиця).

Абсорбтивна гіперкальціурія – в її основі лежить підвищена абсорбція кальцію з кишечника у результаті високої концентрації вітаміну D, надмірного вживання продуктів з високим вмістом кальцію. Як результат – гіперкальціємія і гіперкальціурія.

Виділяють чотири типи абсорбтивної гіперкальціурії.

I тип зустрічається відносно рідко (10–15%) і є найбільш тяжким варіантом перебігу хвороби, основою патологічних порушень є вроджені табулопатії з раннім нефрокальцинозом.

II тип найбільш розповсюджений, його діагностика доступна навіть в амбулаторних умовах. Хворому призначають безкальцієву дієту протягом 3 діб, при цьому відзначається зниження або нормалізація рівня кальціурії. Цей тест широко використовують при лікуванні гіперкальціурії та метафілактиці кальцій-оксалатного нефролітіазу.

III тип доволі рідкісний (5–8%). В його основі лежить втрата фосфатів нирками в результаті ферментного дефіциту і гіпофосфатемії. Гіпофосфатемія активує вітамін D₃, який стимулює абсорбцію фосфору з кишечника і паралельно гіперабсорбцію кальцію, що призводить до гіперкальціурії.

IV тип пов'язаний з ідіопатичною гіперпродукцією вітаміну D₃, який посилює всмоктування кальцію з кишечника і викликає гіперкальціурію.

Ренальна гіперкальціурія виникає в результаті порушення реабсорбції кальцію в ниркових каналцях, підвищення рівня кальцію в сечі і виникнення вторинного гіперпаратиреозу. Водночас рівень кальцію в крові залишається в нормі, позаяк його втрата компенсується підвищеною реабсорбцією кальцію з кишечника і кісток скелета.

Резорбтивна гіперкальціурія найбільш часто зустрічається в комплексі з первинним гіперпаратиреозом. Літогенний синдром виникає внаслідок втрати кальцію при резорбції з кісткової тканини. У більшості хворих резорбтивна гіперкальціурія проявляється як гіперкальціємія, так і гіперкальціурія.

Нирковий каналцевий ацидоз – клінічний синдром, пов'язаний з метаболічним окисленням у результаті

порушення секреції H^+ в ниркових каналцях і закиснення сечі, що призводить до виникнення гіперкальціурії. Порушується реабсорбція бікарбонатів, які потрібні для утримання буферної ємності. На цьому фоні нирки екскретують надлишок кислот після розпаду вуглеводів, жирів, білків, втрачаючи можливість реабсорбувати бікарбонати та екскретувати в сечу іони H^+ , що спричинює розвиток метаболічного ацидозу. Реабсорбція в каналцях зменшується, розвивається гіперкальціурія.

Клінічні форми гіперкристалурії

Допоміжним методом у діагностиці порушень сольового обміну є лабораторне обстеження «транспорт солей». Обстеження можливо провести як амбулаторно, так і в умовах стаціонару. У добовій сечі, зібраній у звичайних умовах проживання, визначають рівень Са, Ох, Р, сечової кислоти і рН сечі. В аналізі крові також визначаються ці показники. Рівень порушень вказує на вид кристалурії і на шляхи їхньої корекції.

Сечокисла гіперкристалурія (уратурія) характеризується підвищенням рівня сечової кислоти в крові вище 360 мкмоль/л у чоловіків і 320 мкмоль/л – у жінок. Підвищення рівня сечової кислоти в сечі вище 0,4 ммоль/л свідчить про розвиток гіперурикурії. Важливим показником є кількість сечової кислоти в добовій сечі:

- кліренс сечової кислоти при сечокислій гіперкристалурії – вище 1200–1400 мг/добу;
- стійке закиснення сечі (рН сечі 4,2–5,5);
- в аналізі сечі – кристали сечової кислоти.

Клінічні прояви – дізуричні розлади, наявність кристалів сечової кислоти у відстояній сечі, явища піелонефриту.

Гіперкальціурія (в анамнезі – сечокам'яна хвороба у близьких родичів). Супутні захворювання, що провокують гіперкальціурію:

- захворювання травного тракту,
- перенесені травми, операції,
- хвороби нирок,
- онкологічні захворювання,
- стан питної води,
- порушення харчування.

Фіксують періодичні ниркові кольки, біль у спині, дізуричні розлади, можливі випадки підвищення температури тіла, відходження із сечею крупних кристалів, дрібних каменів. Лабораторні дані – в аналізі сечі кристали оксалатів, сечової кислоти, лейкоцитурія, мікрогематурія, білок; рН сечі 6,2–6,7 (слабокисла).

Фосфатна гіперкристалурія. В анамнезі хірургічні види видалення каменів сечовидільної системи, інші хірургічні втручання на органах сечовидільної системи, сечокам'яна хвороба у близьких родичів, запальні захворювання нирок та нижніх сечовидільних шляхів, захворювання паразитоподібних залоз, у харчуванні переважно молочно-рослинна їжа, лимони, цитрусові.

Клінічно-дізуричні розлади, мутна сеча часто з неприємним аміачним запахом. В аналізі сечі – значна кількість лейкоцитів, білку, рН сечі 7 і вище, при інфікуванні грамнегативною флорою типу протей – рН=8–9,5.

У практичній діяльності зазвичай фіксують змішані форми гіперкристалурій: сечова кислота та її солі і оксалат кальцію або фосфати і оксалат кальцію.

Лікувальна тактика при гіперкристалурії

Уратурія. Рекомендовано зменшити в організм надходження білків тваринного походження. Виключити із продуктів харчування наваристі м'ясні та рибні бульйони, копченості, рибну ікру, потрохи – печінка, селезінка, мозок, язик, свинина, сало, овечий та яловичий жир, нирки, холодці.

Дієта – молочно-рослинна.

Мінеральні води – лужні. Показано лимони, цитрусові.

Корекцію рН сечі проводять за допомогою цитратних сумішей (6–7 ммоль цитрату кальцію або 9 ммоль цитрату натрію) 2–3 рази на добу під контролем рН сечі (6,2–6,8). Якщо рівень сечової кислоти підвищений у крові і сечі – слід доповнити в призначення 300 мг аллопуринолу або фебуксостат (аденурик) 80–120 мг/добу. Лікування проводиться курсами по 3 міс.

Одним із важливих профілактичних чинників утворення гіперурикурії і гіперурикемії є призначення молочно-рослинної дієти, вживання великої кількості рідини для забезпечення добового діурезу 2 л сечі та препарати, до складу яких входять висушені лікарські рослини.

Фосфатурія. Поряд із вродженими вадами обміну фосфатів у клінічній практиці значну роль відіграють набуті патологічні стани, за яких відбувається значне залуження сечі, виражена фосфатурія. Часто фосфатурія виникає у лежачих, спінальних хворих на фоні порушення відтоку сечі. Фосфати часто фіксують у складі змішаних кристалурій при сечокам'яній хворобі. Особливу увагу необхідно приділяти мікробному пейзажу сечі. За наявності уреазопродукуючої інфекції (*Proteus* та інші грамнегативні бактерії) першочергово призначають антибактеріальну терапію. Підвищену екскрецію фосфатів реєструють при первинному і вторинному гіперпаратиреозі, тубулопатіях, при гострому каналцієвому некрозі, трансплантації нирки.

Терапія направлена на підкислення рН сечі і включає фітопрепарати, марену красильну, сік обліпихи, журавлину. У деяких випадках призначають хіміопрепарати.

Рекомендовано кислі мінеральні води. Для дорослого пацієнта водний режим дорівнює 2–2,5 л рідини на добу. Дієта – м'ясна, не вживати лимони, молочні продукти.

Кальційурія та оксалурія – найбільш поширений вид гіперкристалурії. Фіксують у всіх вікових категорій людей. У дітей виділено групу з дизметаболічними нефропатіями, пов'язаними з порушенням метаболізму щавлевої кислоти і кальцію, пуринового обміну і метаболізму амінокислот. Внаслідок порушення обміну щавлевої кислоти утворюються нерозчинені солі з кальцієм з формуванням кристалів оксалата. Утворення крупних форм у 80% випадків травмує епітелій сечовивідних шляхів.

Діагностика в дитячому віці складна. Виявляють порушення в 3–4-річному віці у формі інтоксикації, вегетосудинні порушення, біль у животі, алергії, сип, прояви бронхіальної астми, лейкоцитурії, ніктурії, гіперстенурії (питома вага сечі сягає до 1030).

Причиною утворення оксалату кальцію ($CaOx$) може бути надмірне надходження Ox з їжею, посилен-

Види гіперкальціурії

Види гіперкальціурії	Патогенез		Лабораторні прояви
Абсорбтивна	I тип	Значна абсорбція Ca з травного тракту	Гіперкальціурія зберігається на фоні низькокальцієвої дієти
	II тип	Незначно підвищена абсорбція Ca з травного тракту	Гіперкальціурія зникає після застосування низькокальцієвої дієти
	III тип	Втрата фосфору із сечею, активізація вітаміну D	Гіпофосфатемія, гіперфосфатурія, на цьому фоні гіперкальціємія, гіперкальціурія
	IV тип	Ідіопатична гіперпродукція вітаміну D3	Висока концентрація вітаміну D3 в крові, гіперкальціємія, гіперкальціурія, низький рівень паратгормону
Ренальна	Порушення реабсорбції кальцію в ниркових канальцях, гіперкальціурія, вторинний гіперпаратиреоз – підвищена реабсорбція кальцію в кишечнику		Нормокальціємія. Високий рівень паратгормону, висока гіперкальціурія натще
Резорбтивна	Первинний гіперпаратиреоз, резорбція Ca з кісток, підвищений синтез вітаміну D		Підвищений рівень паратгормону сироватки крові, гіперкальціємія
Нирковий канальцевий ацидоз I типу	Помірна реабсорбція кальцію в ниркових канальцях внаслідок хронічного ацидозу		Гіперхлоремія, гіперкальціурія, гіперфосфатурія

ний синтез щавлевої кислоти в організмі, посилена проникність Ох у результаті дефіциту кальцію в кишечнику, надмірне вживання жирної їжі (жирні кислоти зв'язують Ca), недостатність надходження вітаміну А, В, D і особливо В₆ і магнію.

Гіпероксалурія – стан, коли за добу у людини із сечею екскретується більше 40 мг щавлевої кислоти. Зазвичай гіпероксалурія може бути первинна та вторинна. Первинна – це вроджені тубулопатії, вторинна зумовлена цілою низкою факторів, переважно харчовими чинниками. Гіпероксалурія в поєднанні з гіперкальціурією є основними факторами в утворенні CaOx нефролітіазу.

Основи диференційної діагностики гіперкальціурії

Методи обстеження хворого з гіперкальціурією:

- біохімічні обстеження крові з визначенням рівнів креатиніну, сечовини, кальцію, сечової кислоти, фосфору, магнію, натрію, калію;
- біохімічні показники добової сечі з визначенням рівня екскреції кальцію, сечової кислоти, фосфору, оксалатів, цитрату, натрію, калію, креатиніну;
- визначення рН сечі добового діурезу;
- посів сечі на флору та чутливість до антибіотиків;
- визначення мінерального (хімічного) складу зібраних кристалів сечі.

За показаннями необхідно визначити рівень паратгормону та активної форми Vit D (D-250H) в крові та провести спеціальні проби для диференційної діагностики гіперкальціурії (обстеження екскреції кальцію після проведення низько-кальцієвих проб, навантаження кальцієм, тіазидна провакація).

Низькокальцієва проба – протягом 3 днів дотримуються картопляно-капустяної дієти. Слід виключити з раціону молоко, кефір, йогурт, сири, бринзу, м'який сир, каву, какао, шоколад, бобові, сметану, горіхи, фісташки, гірчицю, вівсянку, томати, салат, шпинат.

Проводиться забір добової сечі, транспорт солей при показниках гіперкальціурії менше 6,25 і 6,30 мм на добу для визначення абсорбтивної гіперкальціурії II типу.

Для підтвердження абсорбційної гіперкальціурії було запропоновано на-

Гіперкристалурія

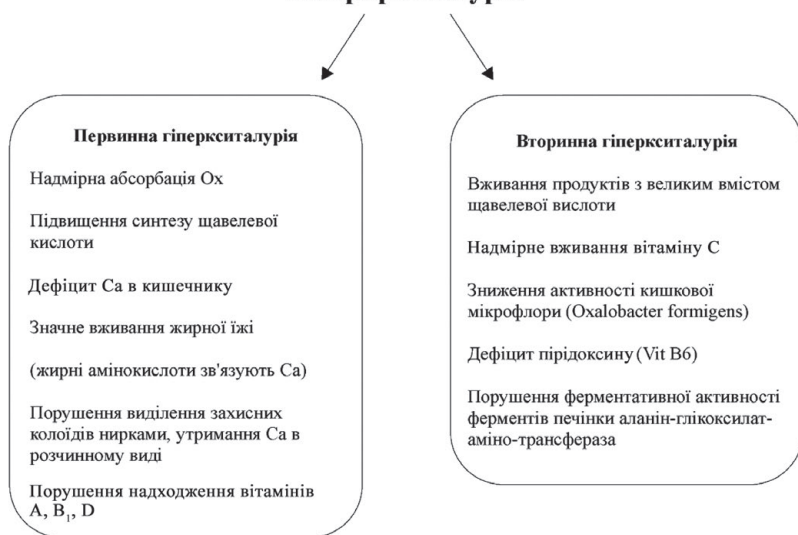


Рис. 2. Причинно-наслідковий зв'язок у формуванні кальцій-оксалатного нефролітіазу

вантаження кальцієм: глюконат кальцію 0,5 тричі на добу (добова доза становить 150 мг) протягом 3 днів. При зростанні рівня гіперкальціурії вище 6,25 мл/добу підтверджують абсорбційний тип гіперкальціурії.

Тіазидна проба – при завищених пробах паратгормону, гіперкальціурії та гіперурикемії (первинний гіперпаратиреоз) протягом 3–7 діб призначають тіазидні діуретики (гідрохлортіазид 50 мг двічі на добу) або хлорталідон 50 мг двічі на добу чи трихлортіазид 4 мг 1 раз на добу.

З визначенням рівня кальцію в крові і сечі при виражений гіперкальціемії діагностують резорбтивну форму гіперкальціурії. В лікувальному плані – резекція паращитоподібної залози, аналоги вітаміну D, кальциміметики.

Після проведення диференційної діагностики типів СаОх гіперкристалурії рекомендується обґрунтована терапія.

Лікувально-профілактичні заходи при кальцій-оксалатній гіперкристалурії вимагають:

1. Зниження високої насиченості (розведення) сечі солями СаОх за рахунок водного режиму 2–2,5 л рідини на добу у комбінації з фітопрепаратом.

2. Вживання вітаміну В₆ – 40 мг на добу

У випадках стійкої гіперкальціурії чи гіпероксалурії показано провести диференціальну діагностику типу гіперкристалурії з подальшим призначенням тіазидної терапії – трихлорметіазид 4 мг на добу.

У комплексі лікувальних заходів показана дієта-терапія. Безкальцієва або низькокальцієва дієта рекомендується при абсорбтивній гіперкальціурії II типу. При абсорбтивній гіпероксалурії II типу рекомендована дієта без обмеження кальцію в харчових продуктах. В окремих випадках стійкої оксалурії показані препарати Са (per oss) для зв'язування оксалату в кишечнику і зменшення його абсорбції.

ВИСНОВКИ

1. Гіперкристалурія – метаболічний комплекс, характерний для багатьох захворювань чи станів.

2. Встановлено два види гіперкристалурії:

- наслідкові генетичні вади порушення мінерального обміну – тубулопатії, що становлять до 10%, маловивчені, часто супроводжуються іншими вродженими вадами, найбільш тяжка категорія хворих, лікування переважно симптоматичне, можливі варіанти одночасної трансплантації нирок та печінки;
- набуті порушення мінерального обміну, найбільш часті стани, пов'язані з хронічними хворобами травного тракту, крові, онкозахворювання, цукровий діабет, захворювання органів руху, вживання певних лікарських засобів тощо.

3. Важливим і необхідним у лікуванні порушень мінерального обміну є визначення типу гіперкристалурії із застосуванням лабораторних тестів: транспорт солей, кальцієве навантаження, дієтичний тест – безкальцієва дієта, тіазидна проба, за можливості – хімічний аналіз видаленого каменя чи каменя, що відійшов самостійно.

4. У результаті проведених лабораторних тестів встановлено наступні різновиди гіперкристалурії:

- а) сечокисла гіперкристалурія (гіперурикурія) – 69%,
- б) кальцієва (гіперкальціурія) – 43%,
- в) оксалатна (гіпероксалурія) – 47%,
- г) фосфатурія – 10%.

Основою набутих гіперкристалурій є абсорбтивна гіперкальціурія II типу (підвищена абсорбція кальцію чи оксалату із кишечника) у поєднанні з гіперурикемією.

5. У лікуванні набутих гіпероксалурій виділено два основних напрямки:

- а) дієтометафілактика – у пацієнтів з гіперкальціурією, дієта низькокальцієва, рослинні препарати, вітамін В₆,
- б) тіазидна метафілактика, кальцієва дієта – без обмежень.

Відомості про авторів

Черненко Василь Васильович – д-р мед. наук, проф., завідувач, відділ сечокам'яної хвороби, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0001-9804-3591

Черненко Дмитро Васильович – д-р мед. наук, ст. науковий співробітник, відділ сечокам'яної хвороби, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail: dmitrochern173@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8589-7600

Желтовська Наталія Ігорівна – канд. біол. наук, провідний науковий співробітник, відділ сечокам'яної хвороби, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0003-1274-9433

Савчук Володимир Йосипович – канд. мед. наук, старший науковий співробітник, відділ сечокам'яної хвороби, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0003-3001-4705

Бондаренко Юрій Миколайович – канд. мед. наук, старший науковий співробітник, відділ сечокам'яної хвороби, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Orchid: 0000-0001-6460-1276

Клюс Андрій Леонідович – канд. мед. наук, лікар-уролог, II урологічне відділення, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0002-5001-2574

Пилипенко Євгеній Віталійович – лікар-уролог, II урологічне відділення, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0003-1985-9424

Information about the authors

Chernenko Vasyl V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of nephrolithiasis, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of urology NAMS of Ukraine», Kyiv
ORCID:0000-0001-9804-3591

Chernenko Dmytro V. – MD, PhD, DSc., Senior Research officer, Department of nephrolithiasis, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of urology NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: dmitrochern173@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8589-7600

Zheltovsra Natalie I. – PhD, Leading researcher, Department of nephrolithiasis, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of urology NAMS of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0003-1274-9433

Savchuk Volodymyr J. – MD, PhD, Senior Research officer, Department of nephrolithiasis, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of urology NAMS of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0003-3001-4705

Bondarenko Yuriy M. – MD, PhD, Senior Researcher, Department of nephrolithiasis, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the NAMS of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0001-6460-1276

Klius Andrii L. – MD, PhD, Urologist of II urology department, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the NAMS of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0002-5001-2574

Pylypenko Yevhenii V. – Urologist of II urology department, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the NAMS of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0003-1985-9424

ПОСИЛАННЯ

- Alyayev Yu.G. Egshatyan LV, Rapoport LM, Lartsova EV. Hormonal and metabolic disorders as a systemic factor in the formation of urinary stones. *Urol.* 2014;(5):35-9.
- Apolikhin OI. Early diagnosis of the risk of developing calcium oxalate form of urolithiasis. *Urol.* 2017;(3):5-8.
- Voshchula VI. Urolithiasis: etiopathogenesis, diagnosis, treatment and metaphylaxis: a guide. Minsk: Zimaletto; 2010. 220 p.
- Hajiyev NK. Metaphylaxis of urolithiasis: a new look, modern approach, mobile implementation. *Urology.* 2017;(1):124-9.
- Golovanov SA, Sivkov AV, Anokhin NV. Hypercalciuria: principles of differential diagnosis. *Man Medicine.* 2015;54:86-92.
- Golovanov SA, Sivkov AV, Drozhzheva W, Anokhin NV. Metabolic risk factors and the formation of urinary stones. Study I: the effect of calciuria and uricuria. *Experimental wedge urol.* 2017;(1):52-7.
- Derkach IA. The value of the intestine in the development of urolithiasis. *News of medicine and pharmacy. Gastroenterol.* 2015;527:33-7.
- Derevyanko TI, Bobrovsky RN, Romanenko ES. On the issue of prevention of calcium oxalate urolithiasis. 2015. 84 p.
- Dzeranov NK. Clinical and laboratory parameters in patients with urolithiasis in the presence and absence of primary hyperparathyroidism. *Urol.* 2013;(6):14-8.
- Egshatyan LV, Mokrysheva NG, Huseyn RT. Calciuria is a metabolic marker for various conditions and diseases. *Urology.* 2017;(5):132-8.
- Imamverdiev SB. The possibility of the influence of epidemiological risk factors in the formation of urolithiasis. *Therapeutic Archive.* 2016;88(3):68-72.
- Bush AV. Mineralogical composition of stones, risk factors and metabolic disorders in patients with calcium oxalate urolithiasis. *Urol.* 2017;(4):22-6.
- Paronnikov MV. Metaphylaxis of urolithiasis in metabolic syndrome [abstract]. St. Petersburg: VPO Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 2014. 27 p.
- Shestaev AYU, Protoshchak W. Metaphylaxis of oxalate urolithiasis in patients with metabolic syndrome. *Experiment wedge urol.* 2014;(3):123-7.
- Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int.* 2013;2013:292953. doi: 10.1155/2013/292953.
- Assimos DG, Holmes RP. Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin North Am.* 2000;27(2):255-68. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70255-x.
- Bergsland KJ, Zisman AL, Asplin JR, Worcester EM, Coe FL. Evidence for net renal tubule oxalate secretion in patients with calcium kidney stones. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300(2):F311-8. doi: 10.1152/ajprenal.00411.2010.
- Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol.* 2013;20(2):208-13. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x.
- Giardina S, Scilironi C, Michelotti A, Samuele A, Borella F, Daglia M, Marzatico F. In vitro anti-inflammatory activity of selected oxalate-degrading probiotic bacteria: potential applications in the prevention and treatment of hyperoxaluria. *J Food Sci.* 2014;79(3):384-90. doi: 10.1111/1750-3841.12344.
- Grases F, Costa-Bauz A, Prieto RM, Conte A, Servera A. Renal papillary calcification and the development of calcium oxalate monohydrate papillary renal calculi: a case series study. *BMC Urol.* 2013;13:14. doi: 10.1186/1471-2490-13-14.
- Lange JN, Wood KD, Wong H, Otto R, Mufarrij PW, Knight J, et al. Sensitivity of human strains of *Oxalobacter formigenes* to commonly prescribed antibiotics. *Urol.* 2012;79(6):1286-9. doi: 10.1016/j.urol.2011.11.017.
- Milošević D, Batinić D, Turudić D, Batinić D, Topalović-Grković M, Gradiški IP. Demographic characteristics and metabolic risk factors in Croatian children with urolithiasis. *Eur J Pediatr.* 2014;173(3):353-9. doi: 10.1007/s00431-013-2165-6.
- Ortiz-Alvarado O, Miyaoka R, Kriedberg C, Moeding A, Stessman M, Monga M. Pyridoxine and dietary counseling for the management of idiopathic hyperoxaluria in stone-forming patients. *Urol.* 2011;77(5):1054-8. doi: 10.1016/j.urol.2010.08.002.
- Perinpan M, Ware EB, Smith JA, Turner ST, Kardia SL, Lieske JC. Effect of Demographics on Excretion of Key Urinary Factors Related to Kidney Stone Risk. *Urol.* 2015;86(4):690-6. doi: 10.1016/j.urol.2015.07.012.
- Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol.* 2014;27(3):241-5. doi: 10.1007/s40620-013-0034-z.
- Schnedler N, Burckhardt G, Burckhardt BC. Glyoxylate is a substrate of the sulfate-oxalate exchanger, sat-1, and increases its expression in HepG2 cells. *J Hepatol.* 2011;54(3):513-20. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.036.
- Shoag J, Halpern J, Goldfarb DS, Eisner BH. Risk of chronic and end stage kidney disease in patients with nephrolithiasis. *J Urol.* 2014;192(5):1440-5. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.117.
- Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67(4):750-63. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.029.
- Tiselius HG. Metabolic risk-evaluation and prevention of recurrence in stone disease: does it make sense? *Urolithiasis.* 2016;44(1):91-100. doi: 10.1007/s00240-015-0840-y.

Стаття надійшла до редакції 26.10.2022. – Дата першого рішення 01.11.2022. – Стаття подана до друку 06.12.2022