

# ОБОСНОВАНИЕ МЕТАФИЛАКТИКИ КАЛЬЦИЙ-ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА С УЧЕТОМ ВИДА ГИПЕРКРИСТАЛЛУРИИ

*В.В. Черненко, Д.В. Черненко, В.И. Савчук, Н.И. Желтовская, Ю.Н. Бондаренко*

*ГУ «Институт урологии НАМН Украины»*

Мочекаменная болезнь занимает основное место в патологии урологических больных [6, 7]. Наиболее распространенными видами мочекаменной болезни являются кальций-оксалатный (35–70%) и кальций-фосфатный нефролитиаз (33%). В Украине этот показатель составляет от 65,4 до 70,2% и имеет тенденцию к росту [9, 2, 3]. Очень важным моментом в течение мочекаменной болезни является рецидивное камнеобразование, которое составляет от 50 до 70% на протяжении последующих 5 лет [2, 8, 1]. Поэтому очень важным направлением в лечении становится противорецидивное лечение [4, 5, 10].

Необходимыми условиями метафилактики кальций-оксалатного нефролитиаза являются:

1. Диспансерное наблюдение больного: лабораторные исследования с определением минерального состава камня, транспорт солей с определением уровня кальция, оксалатов, мочевой кислоты, уровня РН, Р, К, креатинина и мочевины.

2. Контроль УЗИ 1 раз в 3 месяца для исключения рецидивного камнеобразования.

3. Контроль РРГ – каждые 6–12 месяцев.

4. Динамический контроль анализов мочи, бактериурии 1 раз в 2–3 месяца.

Причинно-следственная связь в формировании кальций-оксалатного нефролитиаза. Первичная гиперкальциемия:

1. Избыточная абсорбция оксалатов из кишечника.

2. Повышенный синтез щавелевой кислоты.

3. Обильное употребление жирной пищи (жирные аминокислоты связывают кальций в кишечнике).

4. Нарушение выделения защитных коллоидов почками, удержание кальция в растворенном виде.

5. Нарушение поступления витаминов А<sub>1</sub>, В<sub>1</sub>, Д, В<sub>2</sub>.

Вторичная гиперкальциемия:

1. Избыточное употребление продуктов с высоким содержанием щавелевой кислоты.

2. Избыточное употребление витамина С.

3. Снижение количества и активности кишечной микрофлоры (Охalobacterformidines).

4. Дефицит пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>).

5. Нарушение ферментативной активности ферментов печени (аланин-гидроксил-амино-трансферазы).

Основы метафилактики кальций-оксалатного нефролитиаза:

1. Снижение концентрации в моче камнеобразующих солей.

2. Увеличение в моче ингибиторов камнеобразования.

3. Коррекция рН мочи.

4. Восстановление функции почки и пассажа мочи.

При кальций-оксалатном нефролитиазе это: коррекция гиперкальциемии и гиперуриемии. Гиперкальциемия – увеличение уровня суточной экскреции кальция с мочой (женщины больше 6,2 ммоль/сутки, мужчины – 7,5 ммоль/сутки).

**NB!** Гиперкальциемия – не самостоятельное заболевание, а метаболический комплекс характерный для многих заболеваний или состояний (рис. 1).

Гиперкальциемия – основной литогенный агент в 65% с рецидивными кальций-оксалатными камнями. Высокий уровень кальция в моче и ее насыщение снижают уровень ингибиторов цитрата и хондриатин-сульфата, что способствует гиперкристаллизации, образованию микролитов и камня.

Гиперкальциемия имеет большую разновидность. В ее основе лежат разные патогенетические механизмы и, изучив их, становится возможным проводить их коррекцию (рис. 2).

Почечный канальцевый ацидоз. Возникает нарушение реабсорбции в дистальных канальцах почки, что способствует образованию гиперкальциемии, защелачивание мочи, нарушение реабсорбции бикарбонатов и ионов Н<sup>+</sup>.

Для понимания смысла метафилактической терапии необходимо более глубоко и детально характеризовать виды гиперкальциемии.

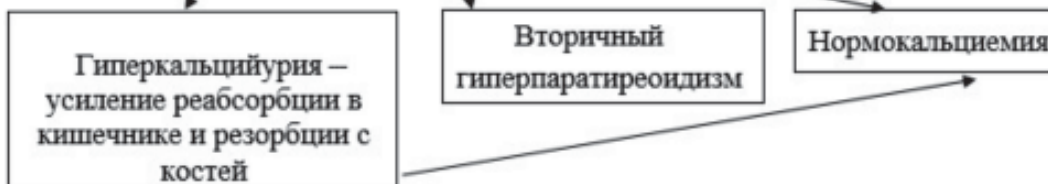


Рис. 1. Факторы риска рецидива кальций-оксалатного нефролитиаза

1. Абсорбтивная гиперкальциурия – развивается в результате нарушения абсорбции (гиперабсорбции) кальция в кишечнике.

Кишечник – гиперабсорбция – гиперкальциемия – гиперкальциурия (паратгормон крови в норме)

2. Ренальная – увеличение суточной экскреции кальция нарушение реабсорбции в почечных канальцах:



3. Резорбтивная – повышенная деминерализация костной ткани



Рис. 2. Разновидности гиперкальциурии

Абсорбтивная гиперкальциурия – наиболее часто встречается у больных с кальций оксалатным нефролитиазом. В ее основе лежит увеличенная абсорбция кальция из кишечника

(12-перстная кишка) в результате высокой концентрации витамина Д или избыточного употребления продуктов с высоким содержанием кальция (при норме – 20% от употребляемой с

пищей) гиперабсорбция приводит к гиперкальциемии и как результат – гиперкальциурии, при этом уровень паратгормона остается в норме.

Выделяют 4 типа абсорбтивной гиперкальциурии.

I тип – встречается относительно редко (10–15 %) и является самой тяжелой, практически не корригируется безкальциевой диетой. Важным диагностическим тестом при этом, может быть нормализация соотношения кальций/креатинин при определении экскреции кальция и креатинина в моче натощак и отсутствие снижения гиперкальциурии при безкальциевой диете.

II тип – наиболее распространенный. Диагностировать возможно в амбулаторных условиях – безкальциевая диета на протяжении 3 суток, при этом отмечается значительное снижение или нормализация гиперкальциурии. Данный тест доступен и широко используется в диагностике, но с учетом физиологической нормы кальция 800–1200 мг/сутки.

III тип – относительно редкий (5–8%). В основе его лежит потеря фосфатов почками в результате ферментативного дефицита и гипофосфатемии. Сниженный уровень фосфатов в крови активирует витамин Д, который стимулирует абсорбцию фосфора в кишечнике и параллельно гиперабсорбцию кальция. Поэтому этот тип есть абсорбтивным опосредовано через потерю фосфора с мочой, гиперпродукцию витамина Д и избыточное всасывание кальция из кишечника, что в свою очередь стимулирует гиперкальциурию.

Ренальная гиперкальциурия – результат нарушения реабсорбции кальция в почечных канальцах. Избыточно выводится кальций с мочой и возникает вторичный гиперпаратиреоз, при этом уровень кальция крови остается в пределах нормы, ибо его потеря компенсируется повышенной реабсорбцией из кишечника и костной ткани. Основным метаболическим признаком ренальной гиперкальциурии есть высокий уровень кальция в моче натощак при его норме в крови. Высокий уровень кальция в моче натощак и высокий уровень паратгормона дают возможность дифференцировать ренальную гиперкальциурию от абсорбтивной гиперкальциурии I и II типов.

IV тип – резорбтивная кальциурия – наиболее часто встречается в комплексе с первичным гиперпаратиреозом. Литогенный синдром возникает вследствие потери кальция при реабсорбции из костной ткани. Первичный гиперпаратиреоз является причиной камнеобразо-

вания в 5% случаев. Повышенная экскреция паратгормона при аденоме паращитовидных желез способствует реабсорбции кальция из костей и повышенному синтезу активной формы витамина Д-3, что способствует избыточному всасыванию кальция из кишечника. У больных с резорбтивной формой гиперкальциурии имеет место как гиперкальциемия так и гиперкальциурия. Иногда может быть нормальный уровень кальция в крови при высоком содержании паратгормона в крови, что усложняет диагностику резорбтивной гиперкальциурии. Выход – назначение тиазидных диуретиков – провокация, чем усиливается реабсорбция кальция в почках и повышает гиперкальциурию, что и подтверждает диагноз. Основным методом коррекции абсорбтивной гиперкальциурии – резекция паращитовидных желез или, возможно, терапия аналогом витамина Д-3 и кальциемиметики.

Почечный канальцевый ацидоз – клинический синдром нарушения метаболического окисления в результате нарушения экскреции  $H^+$  в почечных канальцах и закисление мочи с возникновением гиперкальциурии. Существует несколько типов.

Почечный ацидоз I типа – (дистальный ацидоз) наиболее часто у больных с мочекаменной болезнью. Кислотно-щелочной баланс поддерживается почками с помощью нескольких механизмов с включением дистальных и проксимальных канальцев нефронов. Бикарбонаты свободные фильтруются почками и в процессе должны почти все реабсорбироваться (ориентировочно 4500 ммоль/л), чем обеспечивают буферную емкость. Кроме этого, почки экскретировать избыток кислоты после распада белков, жиров, углеводов. На этом фоне почки теряют возможность реабсорбировать бикарбонаты и параллельно экскретировать в мочу ионы  $H^+$  чем и вызывают метаболический ацидоз. Уменьшается реабсорбция в канальцах и как результат – гиперкальциурия, повышается щелочность мочи и снижается количество цитратов.

Основы дифференциальной диагностики типов гиперкальциурии.

I. Методы общеклинического обследования больных с гиперкальциурией.

Биохимические показатели крови: определение креатинина, мочевины, Са, К, Р, Mg, Na, мочевой кислоты, биохимические показатели суточной мочи с определением уровня экскреции Са, Р, мочевой кислоты, оксалатов, цитратов, Na, К, креатинина.

Колебания pH в суточной моче.

Посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам.

Определение минерального (химического) состава камня.

По показателям – уровень паратгормона и активной формы витамина Д в крови.

II. Пробы для дифференциальной диагностики гиперкальциемии:

– Низкокальциевая диета (уровень кальция до и после).

– Нагрузки кальцием.

– Тиазидная проба.

1. Низкокальциевая проба: на протяжении 3 суток назначается диета с исключением молока, кефира, йогуртов, сыров (брынза, творог), кофе, какао, шоколада, бобовых, сметаны, орехов, фисташек, горчицы, овсянки, томатов, салата, шпината.

С последующим определением уровня кальциемии. При снижении уровня от исходного до 6,25–6,30 ммоль/л диагностируем абсорбтивный тип гиперкальциемии.

2. При анализе проб абсорбтивной гиперкальциемии II типа у 25–30% больных установлено значительное повышение уровня оксалатов в моче до 76 мг/л при суточном диурезе до 1,5 л при норме 20–40 мг/л или суточном 114 мг/сутки. Увеличение диуреза до 2,5–3 л приводит к значительному снижению оксалатурии до 44,5 мг/л, однако гипероксалурия остается высокой.

Гипероксалурия является агрессивным фактором в гиперкристаллизации и образовании микролитов. Абсорбтивная гипероксалурия зависит от поступления оксалата с пищей, а активность абсорбции зависит от уровня Са в кишечнике, который абсорбирует, связывает и нейтрализует оксалат, тем самым прерывает цепь в образовании гипероксалурии.

Исходя из этого – низкокальциевая диета противопоказана при гипероксалурии и не может быть применена для метафилактики кальций-оксалатного нефролитиаза у этой категории. Предложенная нами кальциевая нагрузка: глюконат кальция 0,5–3 раза в день 3 дня. При контроле уровня оксалатурии установлено снижение уровня оксалата в моче до верхних границ нормы (38–45 мг/л), что убедительно показывает необходимость назначения кальциевой (иногда с высоким содержанием кальция) диеты для данного контингента больных.

Применяя дифференцированный подход при выборе метафилактической терапии, мы можем патогенетически влиять на механизмы гиперабсорбции кальция или оксалата и объяснить, почему в одних случаях при кальций-

оксалатном нефролитиазе показана низкокальциевая диета, в других – кальциевая.

3. Тиазидная проба – проводится при повышенных показателях паратгормона с гиперкальциемией и гиперурикемией (первичный гипертириоз), на протяжении 3–7 дней больному назначаем тиазидные диуретики (гидрохлортиазид 50 мг 1 раз в сутки или хлорталидон 50 мг 2 раза в сутки, или хлортиазид 4 мг 1 раз в сутки) с последующим определением уровня кальция в крови и моче. При выраженной гиперкальциемии – диагностируется резорбтивная форма гиперкальциемии. Лечение – резекция паращитовидных желез или Перикальцитол (аналог витамина Д), кальциемиметики – цитокальцит.

Типы гиперкальциемии (табл. 1).

Основные принципы противорецидивного лечения больных с кальций-оксалатным нефролитиазом:

1. Метафилактика включает в лечебный процесс: увеличение диуреза до 2–2,5 литров, коррекция гиперкристаллурии, противовоспалительная терапия, бактериологический контроль посевов мочи, коррекция рН мочи.

2. Основным необходимым условием проведения противорецидивной терапии является дифференциальная диагностика типов гиперкальциемии.

3. Метафилактика проводится постоянно, курсами под контролем врача на протяжении 3–5 лет с амбулаторным контролем каждые 3–6 месяцев. Тиазидные диуретики назначаются больным с:

- абсорбтивным типом (I);
- ренальной гиперкальциемией;
- почечно-канальцевым ацидозом;
- абсорбтивным типом (II).

Низкокальциевая диета (в случаях недостаточной коррекции включаются тиазидные диуретики).

Гипероксалурия – кальциевая диета, при недостаточной коррекции + тиазидная терапия.

Резорбтивная гиперкальциемия – консультация эндокринолога на предмет дальнейшего лечения.

Абсорбционная гиперкальциемия – дипиридамол (натрия фосфат).

Схема метафилактической терапии представлена на рис. 3.

Терапия проводится курсами поквартально с месячным перерывом. На этот период рекомендовано прием Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) – 40 мг/сутки. Пиридоксин метаболизируется печенью с образованием активных мета-

## Типы гиперкальциемии

Тип гиперкальциемии	Патогенез		Лабораторные проявления
Абсорбтивная	<b>I тип</b>	Значительная абсорбция кальция из желудочно-кишечного тракта	Гиперкальциемия сохраняется на фоне низкокальциевой диеты
	<b>II тип</b>	Незначительно повышенная абсорбция кальция из желудочно-кишечного тракта	Гиперкальциемия нормализуется на фоне низкокальциевой диеты
	<b>III тип</b>	Значительная абсорбция оксалата из желудочно-кишечного тракта	Гипероксалурия нормализуется после применения кальциевой нагрузки
	<b>IV тип</b>	Потеря фосфора с мочой, активизация витамина Д	Гиперфосфатемия, гиперфосфатурия — на этом фоне гиперкальциемия и гиперкальциемия
	<b>V тип</b>	Идиопатическая гиперпродукция витамина Д3	Высокая концентрация витамина Д3 в крови гиперкальциемия, гиперкальциемия и низкий уровень паратгормона
Ренальная	Нарушение реабсорбции кальция в почечных канальцах, гиперкальциемия, вторичный гиперпаратиреоз — повышена реабсорбция кальция в кишечнике		Нормокальциемия, высокий уровень паратгормона, высокая гиперкальциемия натошак
Резорбтивная	Первичный гиперпаратиреоз, резорбция кальция из костей, повышенный синтез витамина Д		Повышенный уровень паратгормона сыворотки крови, гиперкальциемия
Почечный канальцевый ацидоз I тип	Умеренная реабсорбция кальция в почечных канальцах вследствие хронического ацидоза		Гиперхлоремия, гиперкальциемия, гиперфосфатурия

болитов, предупреждает образование альдегида и формирование избытка щавелевой кислоты.

Постоянный прием тиазидных диуретиков может вызвать гипокалиемию (4–5%). Поквартальный прием с месячным перерывом дает возможность восстановить уровень калия в крови без приема цитрата калия. Проведение тиазидной метафилактики может сопровождаться у 8–10% больных гиперурикемией. Мочевая кислота является промотором гиперкристаллизации,

рекомендовано Аллопуринол 100 мг 2 раза в 2–3 месяца.

Предложенная дифференциальная диагностика типов гиперкальциемии дает возможность научно обосновать противорецидивное лечение наиболее распространенного кальций-оксалатного нефролитиаза с высокой ее эффективностью (92–95%) безрецидивного периода на протяжении 5 и более лет и может широко использоваться в практике врачей.

1. Тіазидні діуретики — трихлорметіазид 4 мг \ сутки.
  2. Канефрон-Н 2 т 3 рази в сутки.
  3. Питтєвий режим 2,5 літра в сутки.
  4. Протівовоспалительна терапія.
- } 3 місяця

**Рис. 3. Схема метафілактичної терапії**

Заклучення. Таким образом, гиперкальциурия и гипероксалурия — наиболее частые нарушения обмена веществ у больных с кальций-оксалатным нефролитиазом. Данные нарушения носят полиморфный характер и требуют дифференцированного подхода для установле-

ния типа гиперкальциурии, что дает возможность научно обосновать метафилактику, провести контролируемую коррекцию литогенных нарушений и минимизировать риск рецидивного камнеобразования на протяжении значительного периода.

### Список литературы

1. Аполихин Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. Ранняя диагностика риска развития кальций-оксалатной формы мочекаменной болезни // Урология. — 2017. — № 3. — С. 5–8.
2. Гаджиев Н.К. Метафилактика мочекаменной болезни: новый взгляд, современный подход, мобильная реализация // Урология. — 2017. — № 1. — С. 124–129.
3. Голованов С.А., Дрожжева В.В. Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уролитиазе // Экспериментальная и клиническая урология. — 2010. — № 2. — С. 24–29.
4. Дзеранов Н.К. Клинико-лабораторные показатели у пациентов с мочекаменной болезнью при наличии и отсутствии первичного гиперпаратиреоза // Урология. — 2013. — № 6. — С. 14–18.
5. Жариков А.Ю. Механизмы формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе // Нефрология. — 2009. — № 4. — С. 37–50.
6. Кайдашев И.П. Эволюция понятия «метаболический синдром» и его современное значение // Укр. мед. часопис. — 2012. — №2 (88). — С. 12–14.
7. Пасечников С.П., Сайдакова Н.О., Старцева Л.М. Сечокам'яна хвороба в аспекті госпіталізованої захворюваності // Урологія. — 2009. — № 3. — С. 5–16.
8. Черненко В.В., Желтовская Н.И., Штильвасер Л.М. Современные подходы к про- и метафилактике мочекаменной болезни // Врачебное сословие. — 2007. — № 3. — С. 20–23.
9. Park S, Pearle MS. Pathophysiology and management of calcium stones. Urol Clin N Am. 2007;31:323–334.
10. Wein A. Campbell's Urology // Philadelphia: Elsevier, 2008. — 1411 p.

### Реферат

ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТАФІЛАКТИКИ КАЛЬЦІЙ-ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛІТІАЗУ З УРАХУВАННЯМ ВИДУ ГІПЕРКРИСТАЛУРІЇ

В.В. Черненко, Д.В. Черненко,  
В.Й. Савчук, Н.І. Желтовська,  
Ю.М. Бондаренко

Перебіг найбільш розповсюдженого СаОх нефролітіазу супроводжується гіперкристалурією, що є високим ризиком рецидивування СКХ. Для проведення науково обґрунтованої метафілактики, необхідно виділити види кристалізації.

Нами запропоновані тести:

1. Низькокальцієва проба — застосовується при гіперкальціурії: протягом 3 діб хворому призначається низькокальцієва дієта з наступним

### Summary

RATIONALE FOR METAPHYLACTICS CALCIUM OXALATE NEPHROLITHIASIS TAKING INTO ACCOUNT THE TYPE OF HYPERCRYSTALLURIA

V.V. Chernenko, D.V. Chernenko,  
V.I. Savchuk, N.I. Zheltovska,  
Yu.M. Bondarenko

The course of the most prevalent СаОх nephrolithiasis is accompanied by hypercrystallization, which is a high risk of relapsing CKD. For conducting scientifically grounded metaphilactics, it is necessary to distinguish the types of crystallization.

We offer tests:

1. Low calcium test — used for hypercalciuria: within 3 days, the patient is assigned a low calcium

визначенням рівня кальцію в добовій сечі. Зниження рівня кальцію до норми вказує на наявність абсорбтивної форми гіперкальційурії II типу. Причиною є гіперабсорбція Ca із кишківника. В метафілактику необхідно обов'язково рекомендувати хворому низькокальцієву дієту. У випадках відсутності зниження гіперкальційурії виставляється діагноз гіперкальційурії I типу (не абсорбційна) і пов'язана з порушенням ферментативної активності печінки.

2. Кальцієва проба – (абсорбтивна гіпероксалурія). Результати дослідження добової сечі на вміст каменеутворюючих солей виявлено у 25–30% випадків високий рівень оксалурії (76–114 мг/л при нормі 35–40 мг/л) при нормальному рівні кальційурії. Гіпероксалурія є агресивним фактором гіперкристалізації, рівень залежить від вживаної дієти, абсорбції в кишківнику. Активність абсорбції оксалата залежить від кальцію, котрий зв'язує оксалат і переводить в нерозчинну форму, тим самим перешкоджає абсорбції.

Кальцієва проба: 0.5 x 5 р глюконат кальцію (3 доби). Контроль добової сечі – оксалурія приходить до верхньої межі норми (38–45 мг/л). діагностуємо абсорбтивну гіпероксалурію.

При метафілактиці CaOx нефролітіазу з вираженою гіпероксалурією показана кальцієва дієта.

3. Тіазидна проба проводиться при підвищених показниках паратгормону з гіперкальційурією та гіперурікемією. Протягом 5–7 діб призначаються тіазидні діуретики: гідрохлор-тіазид 50 мг – 1 р/добу, або хлорталідон 50 мг 2 р/добу, чи хлортіазид 4 мг 1 р/добу, з визначенням рівня кальцію в крові і сечі. При підвищенні рівня гіперкальціємії діагностуємо резорбтивну форму гіперкальційурії (парвинний гіперпаратіреоз). Консультація ендокринолога на предмет резекції паращитовидних залоз і подальшого лікування.

Висновок. Започаткована диференційна діагностика гіперкальційурії дає можливість науково обґрунтувати протирецидивне лікування найбільш розповсюдженого CaOx нефролітіазу з високою ефективністю та відсотком (92–95%) безрецидивного періоду протягом 5 років метафілактики.

**Ключові слова:** кальцій-оксалатний нефролітіаз, види гіперкальційурії, оксалурія, диференційна діагностика, метафілактика.

### Адреса для листування

В.В. Черненко  
Тел.: (044) 486-66-60

diet followed by a determination of the level of calcium in the daily urine. Reducing the level of calcium to the norm indicates the presence of an absorbent form of hypercalciuria of type II. The reason is hyperabsorption of Ca from the intestine. In metaphilactics it is necessary to recommend to the patient a low calcium diet. In cases of lack of hypercalciuria, a diagnosis of hypercalciuria I type (non-absorption) is presented and is associated with a violation of enzymatic activity of the liver.

2. Calcium test – (absorbent hyperoxaluria). Results of the study of daily urine on the content of stone-forming salts revealed in 25–30% of cases high levels of oxaluria (76 mg/l – 114 mg/l at a rate of 35–40 mg/l) with normal calciuria. Hyperoxaluria is an aggressive hypercrystallization factor, the level depends on the used diet, absorption in the intestine. The activity of absorption of oxalate depends on calcium, which binds the oxalate and translates into insoluble form, thus preventing absorption.

Calcium test: 0.5 x 5 g calcium gluconate (3 days). The control of daily urine – oxaluria comes to the upper limit of the norm (38–45 mg/l), we diagnose absorbent hyperoxaluria.

In metaphysics of CaOx, nephrolithiasis with pronounced hyperoxaluria shows calcium diet.

3. Thiazide test – is conducted at elevated rates of parathormone with hypercalciuria and hyperuricemia. Within 5–7 days, thiazide diuretics are prescribed: hydrochlorothiazide 50 mg – 1 g/day, or chlorthalidone 50 mg x 2 g/day, or chlorothiazide 4 mg x 1 g/day, with the determination of the level of calcium in the blood and urine. With an increase in the level of hypercalcemia, we diagnose the resorptive form of hypercalciuria (primary hyperparathyroidism). Consultation of an endocrinologist on resection of parathyroid glands and further treatment.

Conclusion. Initiated differential diagnosis of hypercalciuria makes it possible to scientifically substantiate the antirecurring treatment of the most prevalent CaOx nephrolithiasis with high efficiency and a percentage (92–95%) of the non-recurring period during 5 years of metaphilactics.

**Keywords:** calcium oxalate nephrolithiasis, types of hypercalciuria, oxaluria, differential diagnosis, metaphilactics.