

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

# МЕТАФИЛАКТИКА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

В.А. Малхасян, И.В. Семенякин,  
К.Б. Колонтарев

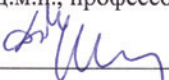


Москва  
2021

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ**  
**ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

**СОГЛАСОВАНО**

Главный внештатный  
специалист -уролог  
Департамента здравоохранения  
города Москвы  
д.м.н., профессор

 Д.Ю. Пушкарь

«10» сентября 2021 г.

**РЕКОМЕНДОВАНО**

Экспертным советом по науке  
Департамента здравоохранения  
города Москвы № 16

«20» сентября 2021 г.



**МЕТАФИЛАКТИКА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

Учебно-методическое пособие № 36

Москва

2021

УДК 616.62-003.7

ББК 54.14

М199

**Организация-разработчик:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения города Москвы, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Составители:** Малхасян В.А., д.м.н., профессор; Семенякин И.В., д.м.н., доцент; Колонтарев К. Б, д.м.н., профессор.

**Рецензенты:** Акопян Г.Н., д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Андронов А.С., к.м.н., врач-уролог 2-го урологического отделения ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ, доцент кафедры урологии и андрологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

М199

**Метафилактика** мочекаменной болезни: Учебно-методическое пособие/ Составители: В.А. Малхасян, И.В. Семенякин, К.Б. Колонтарев. – М.: ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ», 2021 – 76 с.

**ISBN 978-5-6044613-9-6**

В учебно-методическом пособии отражены основные аспекты метафилактики мочекаменной болезни, в частности методы коррекции метаболических нарушений. Данное пособие предназначено для врачей-урологов, врачей общей практики, а также аспирантам и ординаторам, обучающихся по специальности «Урология», студентов медицинских вузов старших курсов.

УДК 616.62-003.7

ББК 54.14

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут персональную ответственность за представленные данные в учебно-методическом пособии.

ISBN 978-5-6044613-9-6



9 785604 461396

© В.А. Малхасян, И.В. Семенякин,  
К.Б. Колонтарев, 2021

© ООО «Издательский дом  
«АБВ-пресс», 2021

В.А. Малхасян, И.В. Семенякин, К.Б. Колонтарев

# МЕТАФИЛАКТИКА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Москва  
2021

# Содержание

Введение .....	5
1. Классификация мочевых камней .....	8
2. Основные причины формирования мочевых камней .....	9
3. Основные факторы камнеобразования .....	10
4. Мочевые камни .....	22
5. Метаболические нарушения и их коррекция .....	32
Количество суточной мочи .....	32
pH мочи .....	32
Кальциурия .....	33
Оксалурия .....	37
Гиперурикозурия .....	40
Гипоцитратурия .....	42
Цистинурия .....	43
6. Обследование пациента в рамках метафилактики МКБ .....	44
7. Лекарственные препараты, применяемые для коррекции метаболических нарушений .....	49
8. Особенности питания при МКБ .....	53
Питьевой режим .....	53
Диета .....	58
Хроническая диарея .....	63
Метаболический синдром .....	63
Литература .....	64

# Введение

Лечение и профилактика мочекаменной болезни (МКБ) являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Согласно актуальным данным, затраты на оказание помощи пациентам с МКБ составляют примерно 2–5 млрд долларов в год [1, 2]. В настоящий момент отмечается неуклонная тенденция к росту заболеваемости МКБ [3]. Средние показатели распространенности этой патологии составляют 2–20%, а пожизненный риск в Европе и США составляет 5 и 12% соответственно [4]. Статистические данные свидетельствуют о том, что доля пациентов с МКБ в США в общей структуре госпитализации увеличилась с 0,09% в 1948 г. до 0,16% в 1970-х годах и достигла 0,33% в 1990-е годы [5].

Проанализировав данные общенационального популяционного исследования NHANES (United States National Health and Nutrition Examination Survey), K.K. Stamatelou и соавт. выявили, что распространенность МКБ у взрослого населения США (в возрасте 20–74 лет) выросла с 3,2 до 5,2% в период с 1976–1980 гг. по 1988–1994 гг. [6]. Последующий анализ базы NHANES показал, что этот показатель в период с 2007 по 2010 г. вырос до 8,8% [7]. С начала 1990-х годов число пациентов с МКБ, обратившихся за экстренной помощью, удвоилось – с 178 до 340 на 100 тыс. населения [8]. В 2011 г. в Европе насчитывалось около 25–49 млн пациентов с МКБ [9].

По данным рейкьявикского популяционного исследования, в Исландии отмечен рост распространенности МКБ у взрослого населения (50–59 лет) с 4,8 до 6,2% в период 1967–1991 гг. [10], а данные последующего популяционного исследования свидетельствуют, что в период 1985–2008 гг. число зарегистрированных взрослых пациентов (40–50 лет) с МКБ утроилось [11].

Анализ базы данных сайта Hospital Episode Statistics показал увеличение количества экстренных обращений пациентов по поводу камней верхних мочевых путей в Великобритании на 63% с 2000 по 2010 г. [12]. С 2010 г. в Великобритании отмечается стабилизация показателя заболеваемости МКБ, который составляет 85 тыс. случаев/год [13]. В ходе исследований выявлен рост показателей распространенности МКБ в индустриально развитых странах Европы с высоким уровнем жизни (Италия, Испания, Германия и Франция) [14, 15]. С 1986 по 1998 г. распространенность МКБ в этих странах увеличилась с 6,8 до 10,1% среди мужчин и с 4,9 до 5,8% среди женщин [16].

Данные эпидемиологических исследований демонстрируют, что распространенность заболевания в различных регионах неоднородна и зависит от этнического состава населения [17], диетических факторов [18], температуры окружающей среды [19] и пола, патология встречается чаще у мужчин (10%), чем у женщин (7%) [7].

В России за последние десятилетия также наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов с МКБ [20, 21]. Так, в период с 2007 по 2010 г. число пациентов с МКБ выросло на 33 919 человек (до 750 539), прирост общей заболеваемости составил 4,9%. Количество новых случаев выросло на 5269, при этом прирост первичной заболеваемости составил 2,8%. О.И. Аполихин и соавт. отметили прирост числа пациентов с МКБ в Российской Федерации с 2002 по 2014 г. на 34,5% (с 629 453 до 846 570) [21]. Показатель числа зарегистрированных больных в 2014 г. составил 578,8 на 100 тыс. населения [20]. Наиболее распространенными (80%) являются кальций-оксалатные и кальций-фосфатные камни, доля инфекционных камней составляет 10–15%, а уратные и цистиновые камни составляют 5 и 1% от числа всех камней соответственно [22]. Данные о вероятности развития симптомов МКБ противоречивы. По данным разных авторов, симптомы МКБ в течение жизни отмечают примерно 12% мужчин и 6% женщин [23–25].

В.М. Dropkin и соавт. отмечают, что клинические проявления МКБ развиваются у 28% пациентов с камнями почек [26]. В своем исследовании Л.Т. Koh и соавт. продемонстрировали, что вероятность спонтанного отхождения камня, прогрессии и оперативного лечения при асимптоматическом нефролитиазе составляет 20; 45,9 и 7,1% соответственно [27]. В исследовании L.S. Glowacki и соавт. вероятность возникновения симптомов МКБ в течение 5 лет составила 48,5%, а достигает пика она через 3 года наблюдения [28]. По данным W. Hübner и соавт., необходимость в оперативном лечении возникла у 85% пациентов в течение 5 лет, и только 11% пациентов с МКБ не отмечали симптомов заболевания на протяжении 10 лет наблюдения [29]. Пик заболеваемости МКБ приходится на 3-ю и 4-ю декады жизни [30, 31]. По данным R.A. Hiatt и соавт., заболеваемость МКБ у мужчин идет вверх с 20-летнего возраста и достигает пика в промежутке между 40 и 60 годами [32], у женщин отмечается наличие второго пика заболевания после 60 лет, что связано с менопаузой и снижением протективного эффекта эстрогенов [33]. По данным зарубежной литературы, средний возраст пациентов с МКБ составляет 43 года, а соотношение между мужчинами и женщинами – 1,3:1 [31, 34].

Современные исследования выявили тенденцию к уменьшению среднего возраста пациентов с МКБ. Так, по данным С.W. Fwu и соавт., если с 1992 по 1994 г. максимальное число пациентов, обращающихся за экстренной помощью, принадлежало к возрастной группе 45–64 лет, то в последующие 10 лет наибольшее количество обращений приходилось на пациентов в возрасте 25–44 лет [35]. Аналогичные результаты были получены А. Cupisti и соавт. [36]. Высокая распространенность и рост заболеваемости МКБ в России обуславливают высокую нагрузку на систему здравоохранения и коечный фонд. Согласно данным общероссийских статистических отчетов за 2009–2010 гг., 42,9 % пациентов, госпитализированных в экстренном порядке, обращались в стационар с диагнозом МКБ [20]. Согласно данным за этот же период, в 2009 г. в России из 366 170 пролеченных пациентов с МКБ 50,2 % были госпитализированы в экстренном порядке. При этом пациенты с МКБ в 2009 г. провели в стационаре 3 295 698 койко-дней, что составило 46 % от всех койко-дней, проведенных урологическими пациентами за этот год. В 2010 г. доля экстренных пациентов в структуре пациентов с МКБ несколько сократилась, составив 44 %. Средняя продолжительность пребывания в стационаре у данной категории пациентов составила 8,8 койко-дня. Характерной особенностью МКБ является склонность к рецидивам. Так, при отсутствии должной метафилактики риск развития рецидива и повторных оперативных вмешательств составляет 25–50 % в течение 5 лет и 60–75 % в течение 10 лет [37, 38]. Согласно номограмме риска рецидивного камнеобразования ROKS (Recurrence of Kidney Stone), данный показатель составляет 11 % в течение 2 лет, 20 % – в течение 5 лет, 31 % – в течение 10 лет и 39 % – в течение 15 лет [39]. В свою очередь, активная метафилактика МКБ достаточно эффективна и способна снизить риск рецидива примерно на 50 % [24, 25, 40], а также сократить количество обращений за экстренной и хирургической помощью на 40 и 20 % соответственно [41]. Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что вопрос метафилактики МКБ по-прежнему сохраняет свою актуальность. Молодой, трудоспособный возраст пациентов, рост распространенности и заболеваемости МКБ среди женского населения, стремительное увеличение затрат на оказание помощи данной категории пациентов обуславливают существенную значимость этого направления.



# 1. Классификация мочевых камней

Согласно современной классификации, мочевые камни разделяются по природе происхождения и химическому составу (табл. 1).

**Таблица 1.** Классификация мочевых камней

Камни, не ассоциированные с мочевой инфекцией		
Кальция оксалат Вевеллит (оксалат кальция моногидрат) $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Ведделлит (оксалат кальция дигидрат) $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Кальция фосфат Гидроксиапатит (гидроксифосфат кальция) $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ Брушит (гидроген-фосфат кальция дигидрат) $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Урат Мочевая кислота дигидрат (мочевая кислота дигидрат) $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Мочевая кислота (мочевая кислота) $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_4$ Мочекислый натрий (урат натрия) $\text{NaC}_5\text{H}_3\text{O}_3\text{N}_4$
Камни, ассоциированные с мочевой инфекцией		
Струвит (фосфат магния/аммония гексагидрат) $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Карбонатапатит (карбонат-фосфат кальция) $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	Мочекислый аммоний (урат аммония) $\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_3\text{N}$
Генетически детерминированные камни		
Цистиновые камни (цистин) $[\text{-S-CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}]_2$	Ксантиновые камни (ксантин) $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_4$	2,8-дигидроксиадениновые камни
Лекарственные камни		
Активно кристаллизующиеся препараты	Препараты, нарушающие метаболизм	
Аллопуринол, оксипуринол Амоксициллин, ампициллин Цефтриаксон Фторхинолоны Эфедрин Индинавир Сульфаниламиды Триметоприм	Ацетазоламид Аллопуринол Алюминия гидроксид/магния гидроксид Аскорбиновая кислота Кальций Фуросемид Слабительные Лозартан Орлистат Витамин D Топирамат Зонисамид	

## 2. Основные причины формирования мочевых камней

Образование мочевых камней обусловлено определенными патогенетическими механизмами развития, прежде всего связанными с нарушением метаболизма литогенных факторов и ингибиторов камнеобразования. Существует ряд патологических состояний, сопряженных с высоким риском камнеобразования.

### **Состояния, сопряженные с формированием мочевых камней:**

- гиперпаратиреоз;
- дефицит витамина D (вторичный гиперпаратиреозидизм);
- метаболический синдром;
- гастроэнтерологические заболевания, сопровождающиеся хронической диареей и синдромом мальабсорбции.

Тоще-подвздошное шунтирование, резекция тонкой кишки, бариатрические операции, болезнь Крона, мальабсорбция, гипероксалурия на фоне кишечной деривации мочи, панкреатическая недостаточность, постхолецистэктомический синдром;

- гипервитаминоз D;
- саркоидоз;
- онкологические заболевания;
- спинальные травмы и заболевания спинного мозга.

### **Наследственные состояния:**

- цистинурия (тип А, В и АВ);
- первичная гипероксалурия (рН);
- почечный тубулярный ацидоз I типа;
- 2,8-дигидроаденинурия;
- ксантинурия;
- синдром Леша–Нихена;
- муковисцидоз;
- полиморфизм гена рецептора витамина D.

### **Анатомические особенности мочевых путей:**

- губчатая почка;
- стриктура лоханочно-мочеточникового сегмента;

- дивертикул почечной чашечки;
- стриктура мочеточника;
- пузырно-лоханочный рефлюкс;
- подковообразная почка;
- уретероцеле.

## 3. Основные факторы камнеобразования

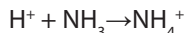
### Количество суточной мочи

Снижение суточного объема мочи приводит к насыщению последней литогенными солями кальция оксалата, кальция фосфата и урата, создавая условия для гомогенной нуклеации и роста камней. Поддержание достаточного суточного объема мочи понижает насыщение мочи литогенными солями, снижает риск камнеобразования и увеличивает время до возникновения рецидива [42–45]. Возможно, этим объясняется более высокий уровень насыщения мочи литогенными солями у лиц, находящихся в условиях повышенной температуры окружающей среды [46, 47].

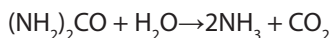
### pH мочи

Значимым фактором кристаллизации, гомогенной нуклеации и роста камней является реакция мочи. Постоянное снижение pH мочи <5,8 в англоязычной литературе называют *acidic arrest* («кислотный арест»). Это состояние предрасполагает к формированию цистиновых, кальций-оксалатных (при уровнях pH 5,5–6) и уратных (при уровнях pH 5–5,5) камней. Щелочная реакция мочи (pH мочи >5,8) наблюдается при почечном тубулярном ацидозе 1-го типа или при наличии в моче флоры, обладающей уреолитической активностью. В таких случаях показатели pH мочи нередко превышают показатель 7–7,2. Кислая реакция мочи может быть обусловлена хроническим системным ацидозом, повышенным потреблением животного белка [48–50] и дефектами систем, направленных на поддержание кислотно-щелочного равновесия мочи. В регулировании pH мочи главная роль принадлежит почечной глутаминазе – ферменту, под действием которого происходит гидролиз глутамината в эпителии почечных канальцев с образованием аммиака. Этот процесс является одним

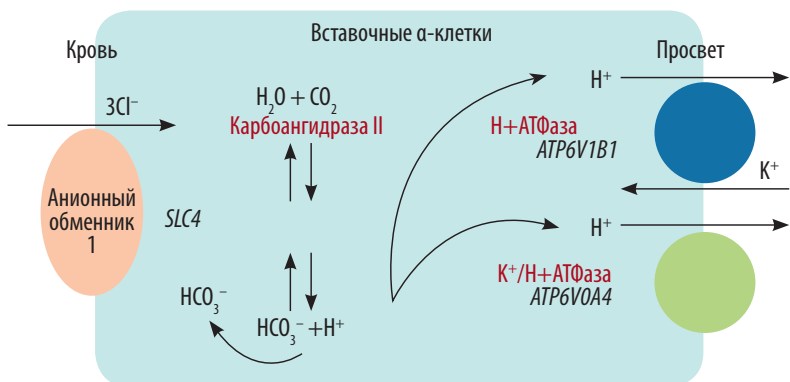
из механизмов регуляции кислотно-щелочного равновесия организма. Активность глутаминазы почек значительно индуцируется при ацидозе, а образующийся аммиак нейтрализует кислые продукты обмена и в виде аммонийных солей экскретируется с мочой. Нарушение данного механизма алкализации мочи наблюдается при сахарном диабете, метаболическом синдроме и стеатозе почечных канальцев, что приводит к стойкой кислой реакции мочи [51–57].



Также рН мочи зависит от содержания в ней бикарбонатов, потеря которых при хронической диарее становится причиной кислой реакции мочи. Наиболее частой причиной щелочной реакции мочи является активность уреазы (фермента, продуцируемого уреазопродуцирующими бактериями), под воздействием которой мочевины распадается на аммиак и углекислый газ с последующим образованием магний-аммоний-фосфата и карбонатапатита.



Второй причиной щелочной реакции мочи является почечный тубулярный ацидоз 1-го типа (дистальный) – состояние, при котором наблюдается метаболический ацидоз, обусловленный неспособностью дистальных почечных канальцев к секреции протонов водорода  $\text{H}^+$ . Один из почечных механизмов поддержания кислотно-щелочного равновесия в организме заключается в способности вставочных  $\alpha$ -клеток дистальных канальцев секретировать в мочу водород  $\text{H}^+$  посредством АТФ-зависимых водородных помп (рис. 1). Это обеспечивает протонный градиент между внутренней средой клетки и просветом канальца 1000:1, что позволяет снижать рН мочи до значений 4,5. В результате нарушения этого механизма почки теряют способность закислять мочу, что выражается в стойкой щелочной реакции мочи даже после проведения нагрузочного кислотного теста (хлорид аммония). Результатом стойкой щелочной реакции мочи является образование кальций-фосфатных камней: гидроксиапатита и брушита. Для диагностики ренального тубулярного ацидоза применяют пробу с хлоридом аммония. Хлорид аммония ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) назначают внутрь в дозе 0,1 г/кг, а через 2–8 ч измеряют рН мочи. Если рН мочи не превышает 5,4, тест считают положительным, а диагноз тубулярного ацидоза – подтвержденным.



**Рис. 1.** Вставочная  $\alpha$ -клетка дистального канальца

Несмотря на существование наследственных форм ренального тубулярного ацидоза, большинство случаев являются спорадическими. Основными причинами возникновения ренального тубулярного ацидоза 1-го типа являются обструктивная уропатия, пиелонефрит, острый канальцевый некроз, гиперпаратиреозидизм, реакция отторжения трансплантата, красная волчанка, синдром Шегрена и др. Кроме указанных причин, щелочная реакция мочи может быть обусловлена повышенным потреблением растительной пищи и, как следствие, высоким содержанием цитрата в моче.

#### Причины повышенной кислотности мочи:

- хронический метаболический ацидоз;
- потеря бикарбонатов при хронической диарее;
- нарушение регенерации бикарбонатов почками;
- снижение активности почечной глутаминазы;
- повышение уровня мочевой кислоты в моче;
- потребление большого количества животного белка;
- метаболический синдром;
- сахарный диабет.

#### Причины щелочной реакции мочи:

- уреазопродуцирующая инфекция мочевых путей;
- ренальный тубулярный ацидоз;
- потребление большого количества растительной пищи;
- повышенное содержание цитрата в моче.

## Метаболизм кальция

Ежедневно с пищей человек потребляет около 1000 мг кальция, из которых в кишечнике всасывается примерно 200 мг в ионизированной форме, а оставшийся неионизированный кальций выводится с фекалиями. В тонком кишечнике всасывается 90 % кальция, в толстом – лишь 10 %. Во внеклеточной жидкости циркулирует около 1000 мг кальция, из них 300–500 мг ежедневно усваивается костями и столько же выводится из них, поэтому в нормальных условиях костная масса кальция не изменяется. При достаточно высоком потреблении кальция с пищей основным механизмом абсорбции является пассивный парацеллюлярный путь всасывания ионов кальция из просвета кишки (преимущественно подвздошной) во внеклеточную жидкость по градиенту концентрации. В случае ограниченного поступления кальция с пищей включается механизм активного мембранного транспорта, требующий энергетических затрат и локализующийся преимущественно в двенадцатиперстной и тощей кишке. Активный транспорт кальция регулируется активной формой витамина D (**кальцитриолом,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$** ), а пассивный зависит от времени нахождения химуса в тонкой кишке и степени ионизации кальция. Последняя напрямую связана с уровнем внутрипросветного pH, поэтому низкая желудочная секреция или применение ингибиторов протонной помпы могут уменьшить всасывание кальция. Под воздействием солнечного света предшественник витамин  $\text{D}_3$  **7-дегидрохолестерол** трансформируется в превитамин  $\text{D}_3$ , последний гидроксيليруется в печени до **25-гидроксивитамина  $\text{D}_3$  (кальциферола)**, который в эпителии проксимального канальца нефрона гидроксيليруется при помощи фермента **1 $\alpha$ -гидроксилазы** до активной формы **1,25-дигидрооксивитамина  $\text{D}_3$  (кальцитриола)**. Трансформация кальциферола в кальцитриол стимулируется паратиреоидным гормоном и гипофосфатемией. По системе обратной связи высокое содержание ионизированного кальция в крови тормозит продукцию витамина D, что уменьшает активный транспорт кальция в энтероцитах. На мембране энтеро- и колоноцитов расположены рецепторы к витамину D, стимуляция которых приводит к активации мембранных кальциевых каналов и экспрессии кальцийтранспортирующих протеинов **кальбидинов**. С их помощью и осуществляется активный транспорт ионов кальция внутрь клетки. Важную роль в прохождении кальция в этой зоне также отводят белкам **клаудинам**. Кроме того, описано воздействие

кальцитриола на внеклеточный транспорт путем увеличения экспрессии **аквапорина** – протеина, расположенного в области плотных межклеточных контактов энтероцитов.

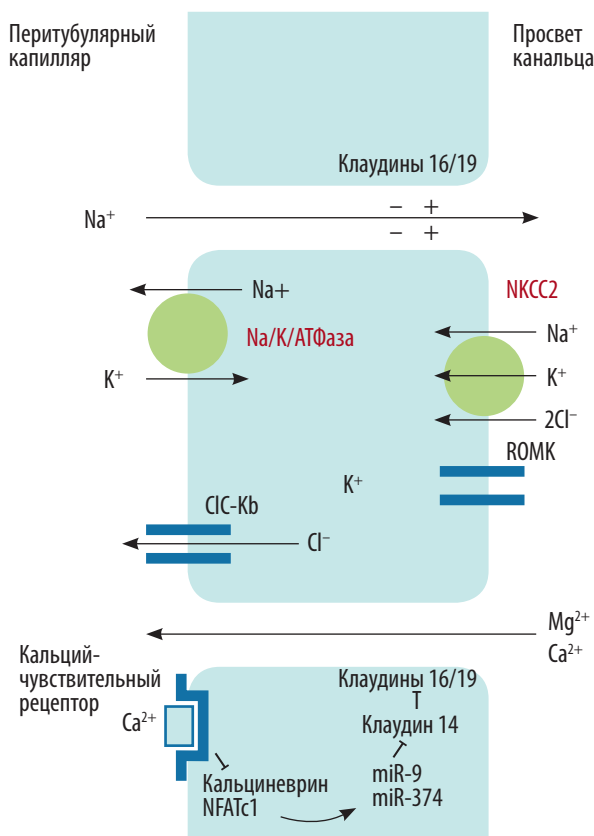
Регуляция активности витамина D<sub>3</sub> осуществляется посредством паратиреоидного гормона и гипофосфатемии. Уменьшение содержания кальция в крови увеличивает содержание паратиреоидного гормона, который, в свою очередь, активирует **1 $\alpha$ -гидроксилазу** в митохондриях проксимальных почечных канальцев, стимулируя выработку активной формы витамина D<sub>3</sub>. Митохондриальный фермент **1,25(OH)<sub>2</sub>D-24-гидроксилаза** ответственна за инактивацию кальциферола–25(OH)D<sub>3</sub> и кальцитриола–1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, поэтому наследственный дефект данного фермента может приводить к повышенной активности витамина D – абсорбтивной гиперкальциурии.

В последнее время описаны и другие, не зависящие от витамина D кальцийтранспортирующие механизмы, показана роль некоторых гормонов в абсорбции кальция. Эстрогены стимулируют активное всасывание кальция, воздействуя на эстрогеновые рецепторы. Кальций абсорбируется в ионизированной форме, поэтому такие вещества, как фосфаты, оксалаты, цитраты и жирные кислоты, вступающие в соединение с кальцием и образующие с ним плохо растворимые комплексы, ограничивают его всасывание и поступление в организм. Наряду с активацией абсорбции кальция, витамин D<sub>3</sub> обладает и остеолитической активностью в результате активации литокластов, что способствует резорбции костной ткани и повышению уровня кальция в крови. Кроме того, витамин D<sub>3</sub> участвует в регулировании уровня паратиреоидного гормона посредством стимуляции специальных рецепторов к витамину D<sub>3</sub> и кальций-чувствительного рецептора в паращитовидных железах.

Содержание кальция в крови регулируется пептидным паратиреоидным гормоном, синтезируемым в паращитовидных железах в ответ на снижение концентрации кальция крови. Паратиреоидный гормон, стимулируя резорбцию костной ткани, мобилизует кальций и фосфор из костей, приводя к повышению их концентрации в крови. В почках паратиреоидный гормон стимулирует реабсорбцию кальция, параллельно снижая реабсорбцию фосфатов. Как упоминалось выше, паратиреоидный гормон обладает способностью активировать 1 $\alpha$ -гидроксилазу в митохондриях проксимальных почечных канальцев, стимулируя выработку активной формы витамина D<sub>3</sub>, тем самым увеличивая всасывание кальция в кишечнике.

Только 1–3 % кальция выделяется из организма с мочой, от 60 до 65 % кальция реабсорбируются в проксимальном канальце, 25–30 % – в толстой восходящей части петли Генле, остальные 8–10 % реабсорбируются пассивным путем в дистальном извитом канальце [58].

Реабсорбция кальция сопряжена с реабсорбцией натрия, осуществляемой преимущественно трансцеллюлярным путем при помощи АТФ-зависимых К/Na-насосов, в результате чего катионы калия выталкиваются специальным каналом ROMK в просвет канальца, создавая положительный заряд на апикальной мембране эпителия. Электронный градиент создает условия для пассивного межмембранного транспорта катионов кальция и магния в перитубулярное пространство (рис. 2). Сопряженность реабсорбции каль-



**Рис. 2.** Реабсорбция кальция, магния и натрия в почечном канальце



ция и натрия связана с тем, что при повышенной экскреции натрия происходит снижение реабсорбции кальция. Подобные явления наблюдаются при воздействии петлевых диуретиков и повышенном потреблении поваренной соли. Процесс межмембранного транспорта кальция и магния регулируется белками **клаудинами 16 и 19**. Регуляция реабсорбции кальция осуществляется путем активации и деактивации этих белков **кальций-чувствительным рецептором**.

В отличие от петлевых диуретиков, тиазидные диуретики увеличивают реабсорбцию кальция в дистальном канальце нефрона путем снижения концентрации натрия в эпителиальных клетках извитого канальца. Тиазиды опосредованно активируют базолатеральный  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -антипортер, активация которого происходит с целью поддержания внутриклеточного уровня натрия, тем самым облегчая переход кальция из клетки в перитубулярное пространство и способствуя снижению концентрации кальция внутри клетки, что приводит к поступлению кальция в клетку из просвета канальца через кальциевый канал (TRPV5). Способность тиазидных диуретиков увеличивать реабсорбцию кальция лежит в основе их применения при гиперкальциурии.

Метаболизм кальция косвенно регулируется уровнем эстрогенов. Эстрогены подавляют активность остеокластов, стимулируют их апоптоз и уменьшают продолжительность их жизни. Многие исследования подтверждают положительное влияние эстрогенов на образование, дифференцировку, пролиферацию и функциональную активность остеобластов. Дефицит эстрогенов в менопаузе влияет на цикл костного ремоделирования, повышая частоту активации базисных многоклеточных единиц, что ведет к ускоренному метаболизму и резорбции костной ткани. Удлинение фазы резорбции вследствие уменьшения апоптоза остеокластов приводит к тому, что объем лакуны резорбции повышается настолько, что остеобласты не в состоянии заполнить ее. По этой причине постменопаузальный остеопороз может сопровождаться резорбтивной гиперкальциурией примерно в 19 % случаев [59].

## Фосфор

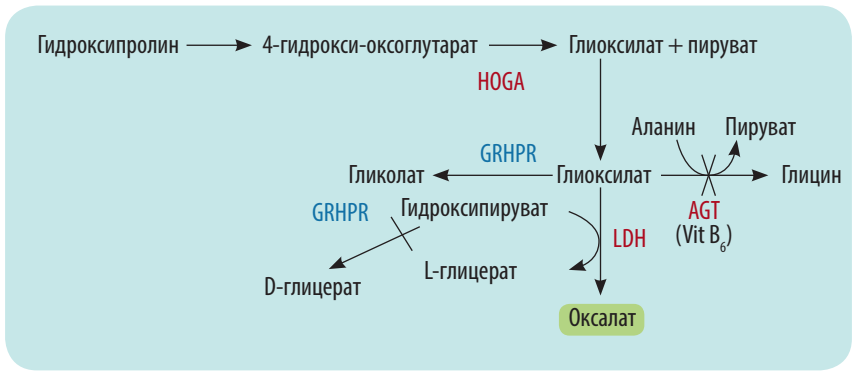
Примерно 60 % фосфатов всасывается в тонком кишечнике трансцеллюлярным и межклеточным путем. На этот процесс влияет pH просвета кишечника. Активность всасывания возрастает по мере увеличения pH. Процесс абсорбции фосфата активно регулируется кальцитриолом

(1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Около 65 % фосфата выделяется почками, остальная экскреция происходит в кишечнике. Почти 80–90 % фосфатов первичной мочи реабсорбируются в почечных канальцах, оставшиеся 20 % отфильтровываются и выделяются с мочой. Снижение концентрации фосфатов стимулирует выработку активной формы витамина D<sub>3</sub>, что приводит к активной абсорбции кальция и фосфатов в кишечнике. По этой причине потеря фосфатов в почках в результате ферментного дефекта, проявляющегося чрезмерной экскрецией фосфатов с мочой и развитием гипофосфатемии, приводит к гиперкальциурии посредством активации витамина D<sub>3</sub>. Паратиреоидные гормоны участвуют в регулировании концентрации фосфатов крови путем мобилизации фосфатов из костей в кровь и подавления реабсорбции фосфата в почках.

### Оксалаты

У человека оксалаты (соли щавелевой кислоты) являются конечным продуктом метаболизма. При обычном питании оксалаты ежедневно поступают в организм с пищей. От 6 до 14 % потребляемых оксалатов абсорбируются в кишечнике. Баланс оксалатов достигается путем их экскреции почками, пиковая экскреция наблюдается уже через 4 ч после оксалатной нагрузки [60]. Оксалаты сыворотки крови можно разделить на экзогенные, которые поступают в организм в результате абсорбции из желудочно-кишечного тракта, и эндогенные, являющиеся конечным продуктом метаболизма аскорбиновой кислоты (30 %) и глиоксальной кислоты (40 %).

При нарушении метаболизма эндогенных оксалатов возникает первичная гипероксалурия (рис. 3). Аутосомно-рецессивная недостаточность **аланин-глиоксилат аминотрансферазы** (фермента, метаболизирующего глиоксилат в глицин) приводит к переходу глиоксалата в оксалат под воздействием **лактатдегидрогеназы**, накоплению оксалатов в организме, возникновению гипероксалурии 1-го типа и развитию оксалоза (накоплению оксалатов в тканях организма). Для данного типа злокачественной оксалурии характерны клиническая манифестация в детском возрасте, развитие уролитиаза, нефрокальциноза и почечной недостаточности. В условиях отсутствия лечения гипероксалурия 1-го типа приводит к терминальной почечной недостаточности у половины пациентов уже к 15-му году жизни. Витамин B<sub>6</sub> (пиридоксин) метаболизируется в организме до **пиридоксальфосфата**, который, в свою очередь, является коферментом



**AGT** – аланин-глиоксилат аминотрансфераза  
**GRHPR** – глиоксилат редуктаза/гидроксипируват редуктаза  
**HOGA** – 4-гидрокси-оксоглутарат альдолаза  
**LDH** – лактатдегидрогеназа

**Рис. 3.** Синтез эндогенного оксалата

аланин-глиоксилат аминотрансферазы, в значительной мере повышая ее каталитическую активность, по этой причине пиридоксин применяют в терапии первичной и энтеральной гипероксалурии [61, 62]. **Первичную гипероксалурию 2-го типа** вызывает недостаток промежуточного фермента глиоксилатредуктазы – фермента, способствующего превращению глиоксилата в гликолат. Для данного типа гипероксалурии характерно менее агрессивное течение заболевания.

Всасывание оксалатов происходит на протяжении всего пищеварительного тракта. Начинается оно еще в желудке, в проксимальной части тонкой кишки оксалаты преимущественно секретируются, а в дистальной – адсорбируются. В толстой кишке также возможна как их абсорбция, так и секреция. Однако ведущую роль играет тонкая кишка, в которой всасывается от 2 до 18% поступивших с пищей оксалатов. В высококислой среде желудка молекулы щавелевой кислоты могут непосредственно проникать через базальную мембрану эпителия. Для всасывания оксалатов в кишечнике они должны находиться в ионизированной форме. Существует несколько механизмов транспорта оксалата в энтеро- и колоноцитах. Это АТФ-зависимые каналы, несколько типов анионных обменников семейства SLC26 и их подтипы А2, А3, А6. При работе этих обменников осуществляется как секреция, так и реабсорбция оксалатов. На всасыва-

ние оксалатов оказывает влияние присутствие в просвете кишечника оксалат-связывающих агентов, таких как кальций, магний, и присутствие в просвете кишечника оксалат-перерабатывающих бактерий. Формирование устойчивых комплексов оксалата с кальцием приводит к снижению биодоступности его ионизированной формы и выведению с фекалиями. Компонентом микрофлоры кишечника, принимающим участие в регулировании содержания оксалатов, является *Oxalobacter formigenes*, обладающий способностью использовать оксалаты в качестве метаболического субстрата для восполнения энергетических потребностей. Способность расщеплять оксалаты обусловлена ферментом **оксалил-СоА-декарбоксилазой**. Помимо непосредственного потребления оксалатов, данный микроорганизм увеличивает кишечную секрецию и уменьшает реабсорбцию оксалатов путем воздействия на хлор/оксалатный анионный обменник (CFEX, SLC26A6), расположенный на клетках кишечного эпителия.

### Мочевая кислота

В организме человека мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов. Синтез пуринов начинается с того, что из молекул фосфорибозилпирофосфата и глутамин под воздействием фермента аминотрансферазы образуется фосфорибозиламин. Из него после нескольких биохимических реакций образуется первый пуриновый нуклеотид – инозиновая кислота, значительное количество которой превращается в пуриновые нуклеотиды нуклеиновых кислот – адениловую и гуаниловую, которые становятся строительным материалом для нуклеиновых кислот. Однако часть адениловых и гуаниловых кислот катаболизируется, превращаясь в простые пурины: гуанин, ксантин и другие, которые под воздействием фермента **ксантиноксидазы** превращаются в мочевую кислоту, но большая их часть при участии фермента **гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы** снова образует гуаниловую кислоту. Таким образом, непосредственными предшественниками мочевой кислоты являются пурины – гуанин и ксантин, составные части нуклеиновых кислот, как эндогенных, так и в значительно меньшей степени поступающих с пищей, а также пуриновые нуклеозиды, из которых образованы аденозинтрифосфат и подобные соединения. Мочевая кислота образуется главным образом в печени при участии фермента ксантинок-

сидазы. Она находится в сыворотке крови в двух формах: свободной – более 70 % и связанной с белками – примерно 30 %. С целью уменьшения образования мочевой кислоты применяют препараты, ингибирующие ксантиноксидазу, действие которых приводит к снижению содержания в организме мочевой кислоты и одновременному накоплению в организме ксантина.

Источником образования мочевой кислоты в организме человека являются пуриновые соединения, поступающие с пищей. Кроме этого, она образуется в процессе обмена нуклеотидов (рис. 4). В нормальных условиях внутренний синтез мочевой кислоты достаточно стабилен и поддерживается на уровне 300–400 мг/сут. При этом главной причиной гиперурикозурии является избыточное потребление пуринов с пищей, которое обеспечивает синтез приблизительно половины всей мочевой кислоты, находящейся в организме. Диета, насыщенная пуринами, приводит к увеличению содержания мочевой кислоты на 50 % [63], в первую

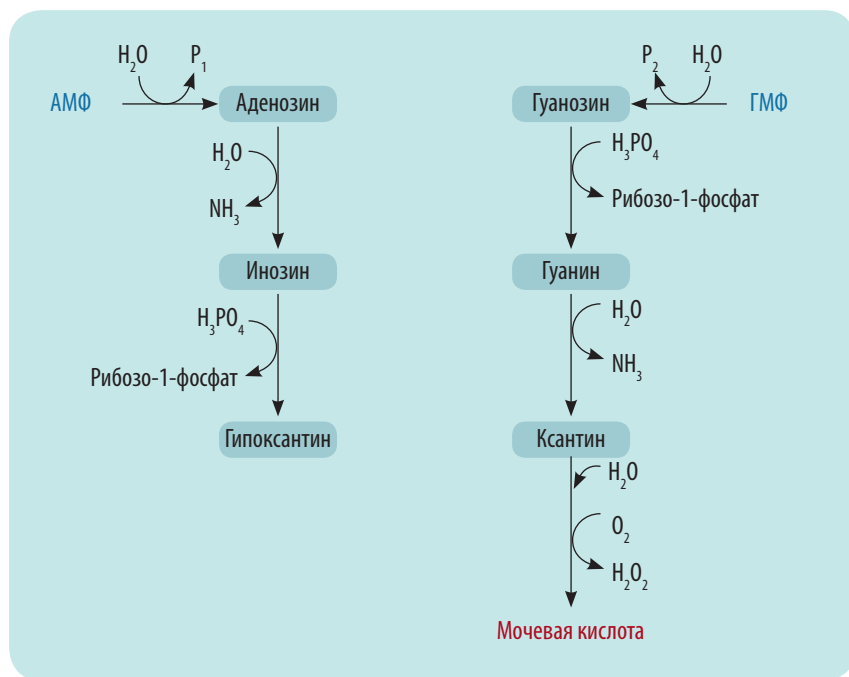


Рис. 4. Пуриновый обмен

очередь приводя к гиперурикозурии. Элиминация мочевой кислоты из организма происходит через желудочно-кишечный тракт (30 %) и почки (70 %). Почти 90 % мочевой кислоты свободно отфильтровывается в клубочках нефрона. Отфильтрованная мочевая кислота проходит ряд циклов абсорбции и секреции, в результате чего 10 % мочевой кислоты секретируется в мочу [64].

Несмотря на то что нарушения метаболизма мочевой кислоты и пуринов в подавляющем большинстве случаев обусловлены особенностями питания, гиперпродукция мочевой кислоты может быть связана с дефектами ферментативной системы обмена мочевой кислоты, повышенный распад клеток которой наблюдается при гемобластозах, парапротеинемиях, хроническом гемолизе, проведении противоопухолевой терапии. При этом наследственные метаболические дефекты, связанные с повышением активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы при синдроме Леша–Нихена, наблюдаются исключительно редко.

### **Ингибиторы камнеобразования**

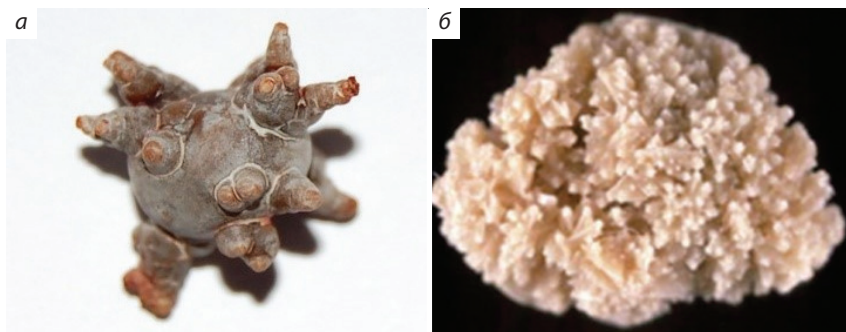
В настоящее время известны ингибиторы образования кальций-оксалатных и кальций-фосфатных камней, тем не менее ингибиторы кристаллизации мочевой кислоты по сей день не обнаружены. Наиболее известными и изученными ингибиторами являются **цитрат** и **магний**. Кроме того, в моче содержится ряд ингибиторов кристаллообразования, таких как неорганический **пирофосфат**, **хондроитинсульфат**, **нефрокальцин**, **белок Тамма–Хорсфалла**, **остеопонтин**, **уропонтин** и **интер- $\alpha$ -трипсин**. Цитрат является важным ингибитором, который снижает формирование кальциевых камней путем соединения с кальцием, тем самым снижая насыщение мочи кальцием. Кроме того, цитрат ингибирует спонтанную нуклеацию, агрегацию, преципитацию и седиментацию кристаллов оксалата кальция и обладает способностью замедлять рост кристаллов оксалата кальция и фосфата кальция. Отфильтровавшийся цитрат реабсорбируется в проксимальном канальце нефрона посредством активации Na-зависимого переносчика дикарбоксилата (NaDC-1). Реабсорбция цитрата pH-зависима и возрастает по мере снижения внутриклеточного и внутрипросветного pH. Внутриклеточный ацидоз повышает экспрессию NaDC-1, повышая реабсорбцию цитрата [65–67]. Кроме того, метаболический ацидоз способен подавлять синтез цитрата в эпителии почечных канальцев. Таким образом,

факторы, ассоциированные с пониженным внутриклеточным рН и рН мочи, такие как метаболический ацидоз и гипокалиемия, приводят к снижению экскреции цитрата. Основными звеньями кислотно-щелочного гомеостаза являются эндогенная ацидификация, возникающая в процессе поглощения кислот с пищей, и метаболизм органических кислот. Главным источником щелочных оснований являются предшественники бикарбонатов, содержащиеся в большом количестве в овощах и фруктах. Основным пищевым источником кислот являются протеины, содержащие аминокислоты с сульфидными группами, присутствующие в большом количестве в белке животного происхождения [68]. Факторы, связанные с повышенной кислотностью мочи, такие как употребление в пищу мяса, ожирение, диабет и метаболический синдром, приводят к снижению уровня цитрата в моче. Потеря бикарбонатов при хронической диарее тоже способна приводить к ацидозу и гипоцитратурии. К гипоцитратурии может приводить и применение тиазидных диуретиков на фоне развития гипокалиемии и внутриклеточного ацидоза. Ингибиторная активность магния реализуется путем его соединения с оксалатами, что приводит к снижению насыщения мочи оксалатами. Кроме того, магний обладает способностью ингибировать агрегацию и рост кристаллов. Магний абсорбируется преимущественно в дистальном отделе тонкого кишечника путем пассивной диффузии, однако существуют механизмы активного транспорта магния. Ведущая роль в регулировании процесса всасывания магния принадлежит витамину D.

## 4. Мочевые камни

### Кальций-оксалатные камни

Кальций-оксалатные камни являются наиболее распространенным видом почечных камней. Доля оксалатных камней в общей структуре МКБ составляет приблизительно 57 % [69], данный вид камней представлен в форме кристаллов моногидрата (вевеллит) и дигидрата (ведделлит) оксалата кальция (рис. 5). Оксалатные камни образуются в результате соединения катиона кальция с анионом щавелевой кислоты. Для дальнейшей нуклеации и роста кристаллов необходимо сверхнасыщение мочи



**Рис. 5.** Кальций-оксалатные камни: а – кальция оксалат моногидрат (вевеллит); б – кальция оксалат дигидрат (ведделлит)

кальцием и оксалатами. Ключевую роль в стимулировании процесса образования кальций-оксалатных камней играют низкие значения pH мочи (<5,8), а также низкое содержание в моче таких ингибиторов камнеобразования, как магний и цитрат. Кроме того, избыточное содержание в моче мочевой кислоты и моноурата натрия способствует ускоренной кристаллизации, гетерогенной нуклеации и росту кристаллов оксалата кальция.

Таким образом, **основными причинами образования кальций-оксалатных камней**, коррекция которых лежит в основе их метафилактики, являются:

- малый объем суточного диуреза;
- кислая реакция мочи (pH <5,8);
- гиперкальциурия;
- гиперурикозурия;
- гипоцитратурия.

### Уратные камни

Уратные камни состоят из мочевой кислоты и составляют примерно 17% всех камней (рис. 6). Главными причинами формирования уратных камней являются перенасыщение мочи мочевой кислотой (**гиперурикозурия**) и низкий pH мочи (<5,5). Нередко гиперурикозурия сопровождается повышением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (гиперурикемией).





**Рис. 6.** Уратный камень

Основными **причинами** образования уратных камней, выявление и коррекция которых служат основной точкой приложения метафилактики их образования, выступают:

- малый объем суточного диуреза;
- кислая реакция мочи (рН <5,5);
- гиперурикозурия;
- гиперурикемия.

Важной особенностью уратных камней является то, что они более других конкрементов подвергаются литолизу при достижении рН мочи показателей 6,5–7,2.

### **Камни, ассоциированные с мочевой инфекцией**

Камни, ассоциированные с мочевой инфекцией, встречаются с частотой не более 10–15%. Наиболее частой причиной их образования являются бактерии, способные вырабатывать и выделять фермент уреазу, самые распространенные из них – *Proteus* и *Klebsiella*.

#### **Микроорганизмы, продуцирующие фермент уреазу**

Облигатные продуценты уреазы (>98%):

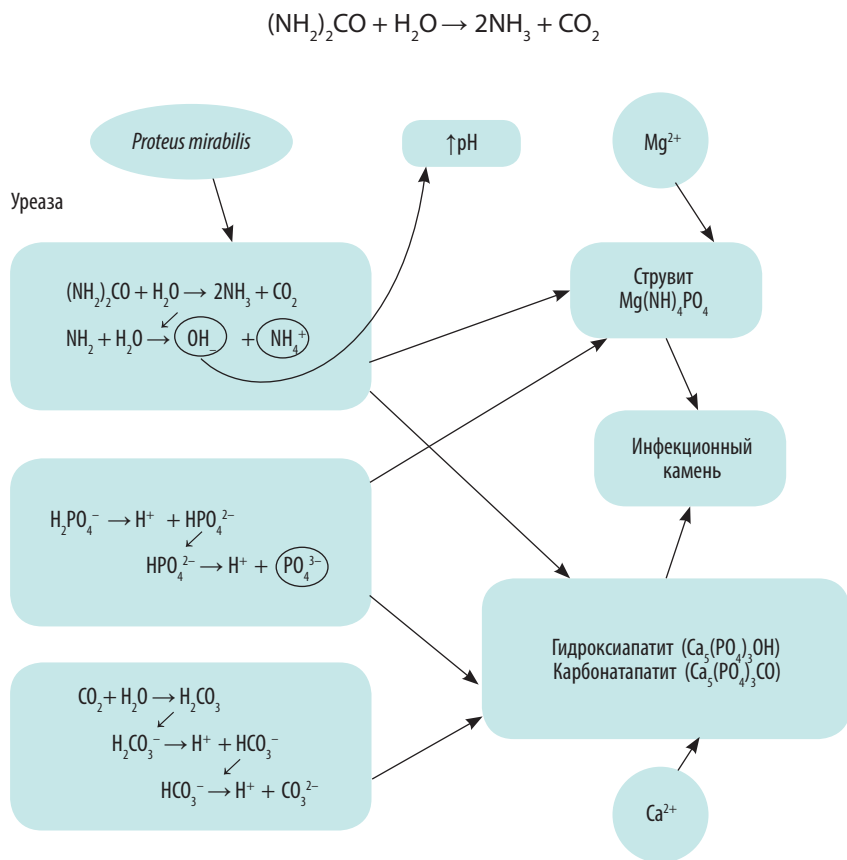
- *Proteus* spp.
- *Providencia rettgeri*.
- *Morganella morganii*.
- *Corynebacterium urealyticum*.

- *Ureaplasma urealyticum*.

Факультативные продуценты уреазы:

- *Enterobacter gergoviae*.
- *Klebsiella* spp.
- *Providencia stuartii*.
- *Serratia marcescens*.
- *Staphylococcus* spp.

Под воздействием данного фермента происходит расщепление мочевины на аммиак и углекислый газ (рис. 7) с последующим образованием инфекционных камней магний-аммоний-фосфата (струвита) и карбонатапатита.



**Рис. 7.** Формирование инфекционных камней

Рост инфекционных камней происходит быстрее при щелочной реакции мочи. Процесс расщепления мочевины сопровождается образованием большого количества аммиака, что обуславливает ее защелачивание до значений  $\text{pH} > 7$ . Наиболее частыми метаболическими нарушениями являются гиперкальциурия и гипоцитратурия [70]. Поскольку формирование струвитных камней происходит под действием инфекции, значимым фактором формирования инфекционных камней является нарушение оттока мочи и наличие инородных тел в мочевых путях.

### **Факторы, предрасполагающие к формированию инфекционных камней:**

- Нейрогенный мочевой пузырь.
- Спинальная травма с параплегией.
- Деривация мочи.
- Инородное тело мочевых путей.
- Длительно стоящие мочевые дренажи.
- Стриктура уретры.
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.
- Дивертикул мочевого пузыря.
- Цистоцеле.
- Дивертикул чашечки.
- Стриктура лоханочно-мочеточникового сегмента.

Этим же и объясняется более высокая распространенность (3:1) струвитных камней среди женщин. Для инфекционных камней характерны быстрый рост, высокий риск формирования коралловидных камней и высокая вероятность рецидива. Кроме того, сопутствующая мочевиная инфекция и большой процент коралловидных камней обуславливают высокие показатели смертности у данной категории пациентов без хирургического удаления камней [71]. По этим причинам основным методом лечения инфекционных камней является хирургический метод. Несмотря на это, метафилактика рецидива инфекционных камней имеет большое значение и позволяет значительно улучшить результаты лечения, особенно в случае наличия в мочевых путях резидуальных конкрементов после хирургического удаления камней [72]. Растворимость струвитных камней (рис. 8) резко возрастает при повышении  $\text{pH} > 6,5$ .



**Рис. 8.** Струвитный камень

Таким образом, главным методом лечения является хирургический.

Главными причинами возникновения струвитных камней или их рецидива являются:

- наличие инородных тел в мочевых путях;
- нарушение оттока мочи;
- снижение объема суточной мочи;
- наличие уреазопродуцирующей мочевой инфекции;
- щелочная реакция мочи ( $\text{pH} > 7,0$ ).

В основе профилактики рецидива камней и роста резидуальных конкрементов лежит антибактериальная санация мочевых путей, закисление мочи (метионином) и применение ингибиторов уреазы (ацетогидроксамовой кислоты). Немаловажным является удаление инородных тел мочевых путей и устранение нарушений уродинамики. Антибактериальную терапию рекомендуется продолжать в течение 2–3 нед после хирургического лечения, после чего антибиотикотерапия может быть продолжена в поддерживающих дозах в течение 6–12 нед. Если удастся добиться стерильного посева мочи, пациентам рекомендуют выполнение посева мочи каждые 3 мес [73].

### **Кальций-фосфатные камни**

Кальций-фосфатные камни выявляются приблизительно в 10 % случаев и представлены брушитом (рис. 9) и гидроксипатитом. В незначительном количестве апатиты встречаются в кальций-оксалатных камнях, поскольку являются основным компонентом бляшки Рэндалла [74].



**Рис. 9.** Брушит

Кристаллизация кальций-фосфатных камней происходит в щелочной моче при значениях  $\text{pH} > 6,5-6,8$  на фоне насыщения мочи кальцием и фосфатами. Наиболее часто у пациентов с кальций-фосфатными камнями диагностируют гиперкальциурию, гиперфосфатурию и гипоцитратурию. Чаще всего кальций-фосфатный уролитиаз наблюдается при гиперфункции паращитовидных желез и почечном тубулярном ацидозе.

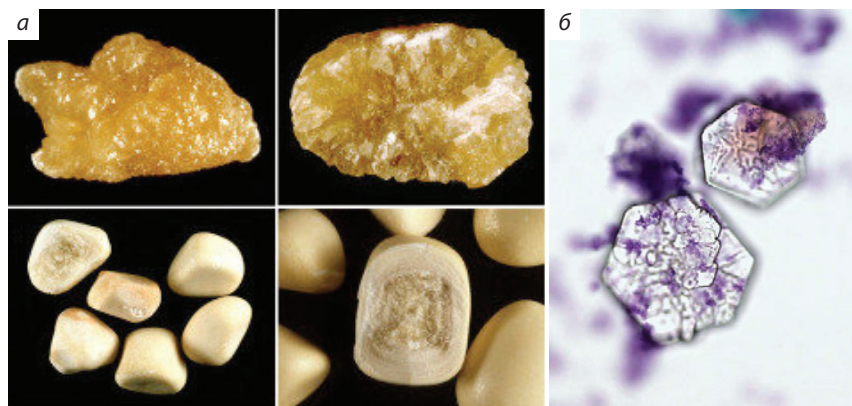
Таким образом, основными причинами образования кальций-фосфатных камней являются:

- малый объем суточного диуреза;
- щелочная реакция мочи ( $\text{pH} > 6,5$ );
- гиперпаратиреозидизм;
- почечный тубулярный ацидоз;
- гиперкальциурия;
- гиперфосфатурия;
- гипоцитратурия.

### **Цистиновые камни**

Цистиновые камни составляют не более 1% всех мочевых камней. Они формируются на фоне цистинурии, обусловленной аутосомно-рецессивным наследственным дефектом транспортных белков, в результате чего нарушается реабсорбция аминокислот цистина, лизина, орнитина и аргинина. Формирование цистиновых камней происходит из-за плохой растворимости цистина по сравнению с другими аминокислотами. Главным фактором, способствующим кристаллизации цистина, является гипернасыщение мочи. При плохой растворимости цистина преципитация и рост кристаллов могут наблюдаться и в физиологических условиях. Растворимость цистина также

зависит от реакции мочи, в кислой среде при значении pH мочи  $<6$ , когда концентрация цистина в моче превышает его растворимость, он выпадает в осадок в форме кристаллов. Для цистинового уролитиаза характерны ранний дебют заболевания, высокий риск рецидивов и формирования коралло-видных камней. Цистиновые камни представлены двумя типами (R и S), отличающимися друг от друга формой кристаллов, гладкостью поверхности и плотностью (рис. 10).



**Рис. 10.** Проявления цистинового уролитиаза: а – цистиновый конкремент; б – кристаллы цистина

Основными причинами образования цистиновых камней являются:

- малый объем суточного диуреза, менее 3,5 л/сут;
- кислая реакция мочи (pH  $<6$ );
- цистинурия.

### Урат аммония (мочекислый аммоний)

Урат аммония относится к редким видам камней, встречающихся менее чем в 1 % случаев. Преципитации мочекислого аммония способствует pH мочи 6,2–6,3. К состояниям, предрасполагающим к формированию мочекислого аммония, относят ожирение (41 %), хроническую диарею (25 %), злоупотребление слабительными (14 %), рецидивирующий уратный уролитиаз (21 %) и хроническую инфекцию мочевых путей (36 %) [75]. Типичным состоянием, способствующим формированию этого вида камней, является илеостомия. У данной категории пациентов наблюдаются

сниженный объем диуреза, пониженное содержание натрия из-за хронической диареи наряду с низким всасыванием оксалатов, поскольку толстая кишка является основным местом всасывания оксалатов [76].

Главными патогенетическими механизмами формирования мочекислового аммония являются дегидратация, связанная с длительным использованием слабительных средств или хронической диареей, обезвоживание и снижение объема суточного диуреза, развитие ацидоза на фоне потери бикарбонатов и компенсаторная экскреция аммиака. На фоне хронической диареи или длительного приема слабительных средств снижается концентрация натрия в моче, в результате чего вместо соединения с натрием и образования урата натрия мочева кислота связывается с аммиаком, образуя урат аммония.

Таким образом, основными **причинами формирования камней из мочекислового аммония** являются:

- ожирение;
- хроническая диарея;
- злоупотребление слабительными средствами;
- потеря бикарбонатов;
- снижение объема суточного диуреза;
- инфекция мочевых путей.

### **Ксантиновые камни**

Ксантиновые камни встречаются крайне редко. Их часто путают с уратными камнями из-за их рентгеннегативности. Ксантиновые камни формируются в результате дефектов ферментов **ксантиндегидрогеназы** и **ксантиноксидазы**, отвечающих за превращение ксантина в мочевую кислоту. Ксантин крайне плохо растворим в моче, поэтому любой дефицит активности ксантиндегидрогеназы приводит к формированию ксантиновых камней. Аллопуринол и фебуксостат – препараты, ингибирующие ксантиноксидазу, используемые при коррекции гиперурикемии и гиперурикозурии, которые увеличивают содержание ксантина в моче и могут предрасполагать к формированию ксантиновых камней. Однако подобный эффект достаточно редко наблюдается из-за частичной ингибиции **ксантиндегидрогеназы** и **ксантиноксидазы**. Пациенты с синдромом Леша–Нихена, связанного с дефектом фермента **гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы**, получают высокие дозы ингибиторов **ксантиндегидрогеназы** и **ксантиноксидазы**, достаточные для формирования ксантиновых камней.

## 2,8-дигидроксиадениновые камни

2,8-дигидроксиадениновые камни встречаются крайне редко и их образование связано с наследственными дефектами ферментов, участвующих в пуриновом обмене. При дефиците **аденин-фосфорибозилтрансферазы** аденин накапливается и превращается при помощи ксантиндегидрогеназы в 2,8-дигидроксиаденин (рис. 11). 2,8-дигидроксиаденин, как и ксантин, крайне плохо растворим в моче, поэтому его накопление в моче приводит к формированию и росту рентгеннегативных камней.

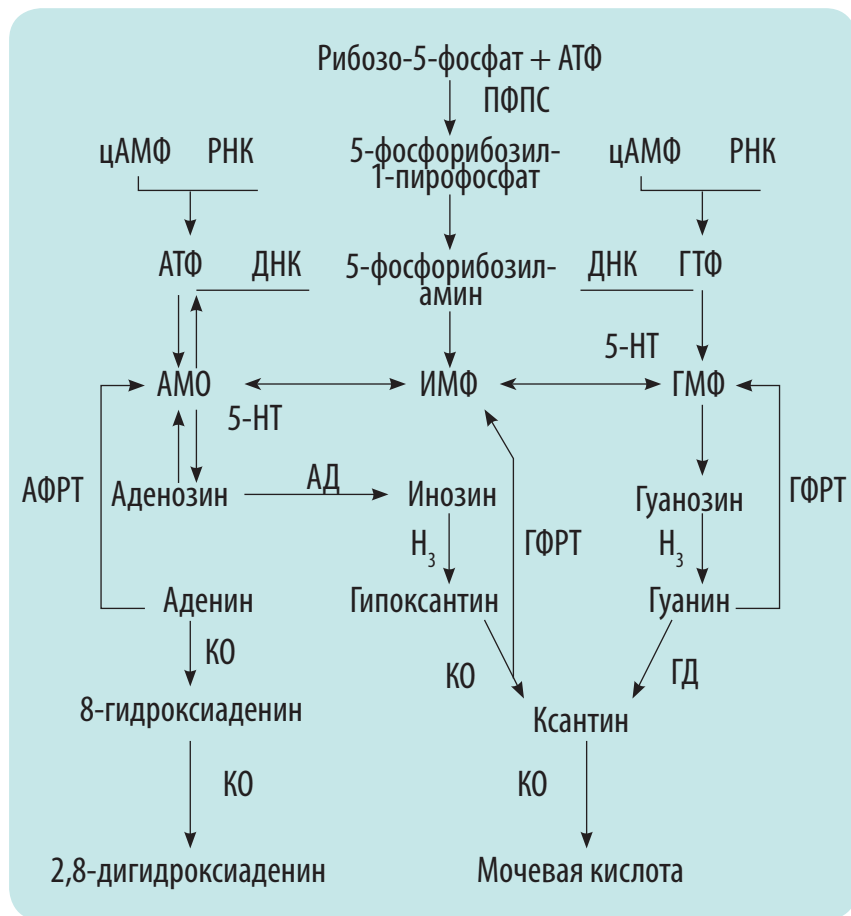


Рис. 11. Пуриновый обмен



## 5. Метаболические нарушения и их коррекция

### Количество суточной мочи

Снижение суточного объема мочи является одним из основных факторов камнеобразования, приводящих к насыщению мочи литогенными солями кальция оксалата, кальция фосфата, уратами и цистином. Это способствует гомогенной нуклеации и росту камней. Поддержание достаточного суточного объема мочи понижает концентрацию литогенных солей в моче, снижает риск камнеобразования и увеличивает время до возникновения рецидива [42–45]. Поддержание суточного диуреза на уровне не менее 2,5 л (в случае с цистиновыми камнями не менее 3,5 л) является основной рекомендацией с целью предотвращения камнеобразования и роста камней.

### pH мочи

Согласно данным Американской ассоциации клинической химии, средний уровень pH мочи составляет 6,0, однако этот показатель может меняться от 4,5 до 8,0. pH мочи является значимым фактором кристаллизации, гомогенной нуклеации и роста камней. Постоянное снижение pH мочи <5,8 в англоязычной литературе называется "acidic arrest" (кислотным арестом) и предрасполагает к формированию цистиновых, кальций-оксалатных и цистиновых при уровне pH мочи 6–5,5 и уратных при уровне pH 5,5–5 камней. Щелочная реакция при pH мочи >5,8 наблюдается при почечном тубулярном ацидозе 1-го типа или при присутствии в моче флоры, обладающей уреолитической активностью. В таких случаях показатели pH мочи превышают показатель > и колеблются в диапазоне 7–7,2. Для коррекции реакции мочи применяются различные препараты и диетические рекомендации. Важным фактором, обуславливающим кислую реакцию мочи, являются метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет, поэтому нормализация массы тела, поддержание адекватной физической активности и нормализация уровня глюкозы крови являются действенными методами коррекции pH мочи. Известно, что ограничение потребления животного белка и переход на вегетарианскую или флекси-

тарианскую диету приводит к ощутимому защелачиванию мочи [77]. Кроме того, некоторые продукты оказывают влияние на реакцию мочи. Эффект влияния продуктов на реакцию мочи выражается индексом **PRAL (potential renal acid load)**. Положительное значение индекса PRAL свидетельствует о том, что продукт закисляет мочу, отрицательное – подтверждает, что продукт защелачивает мочу. Например, сыр обладает выраженным закисляющим эффектом и имеет индекс +22, а шпинат – выраженным защелачивающим свойством и имеет индекс –13,5. Индекс PRAL можно рассчитать для каждого отдельного продукта, используя специальный онлайн-калькулятор <http://www.foodnutritiontable.com/calculate/pral/>. Из препаратов, используемых для защелачивания мочи, в настоящее время применяют **бикарбонат (пищевая сода), цитрат натрия и цитрат калия**. Для коррекции щелочной реакции мочи, наблюдаемой в основном при почечном тубулярном ацидозе и уреазопродуцирующей инфекции мочевых путей, используют препараты, закисляющие мочу. Основным препаратом этой группы является **метионин**. При сохранении стойкой щелочной реакции мочи на фоне уреазопродуцирующей инфекции применяется ингибитор уреазы – **ацетогидроксамовая кислота**.

## Кальциурия

Кальциурия, или содержание кальция в суточной моче более **6 ммоль/сут**, является самым частым отклонением у пациентов с МКБ и выявляется в 30–60 % случаев. По механизмам развития гиперкальциурии различают абсорбтивную, почечную и резорбтивную формы.

## Абсорбтивная гиперкальциурия

Связана с повышенным всасыванием кальция в кишечнике и может наблюдаться у 30 % пациентов с МКБ. В большинстве случаев данный вид кальциурии встречается у пациентов, принимающих пищевые добавки, содержащие большие дозы кальция, у пациентов с гипервитаминозом D и полиморфизмом рецепторов витамина D, а также пациентов с наследственными дефектами митохондриального фермента 1,25(OH)<sub>2</sub>D-24-гидроксилазы, ответственной за инактивацию кальциферола 25(OH)D<sub>3</sub> и кальцитриола 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Известно, что гиперкальциурия наблюдается приблизительно у 23 % пациентов, получающих витамин D, а у пациентов, получающих высокие дозы витамина D, этот показатель может достигать 31 % [78].

Редкой причиной резорбтивной гиперкальциурии является наследственный дефект фермента, приводящий к чрезмерной экскреции фосфатов с мочой, гипофосфатемии, что, в свою очередь, приводит к гиперкальциурии посредством активации витамина D<sub>3</sub>.

#### Причины абсорбтивной гиперкальциурии

Повышенное потребление кальция с пищей  
 Прием кальцийсодержащих добавок  
 Гипервитаминоз D

#### Коррекция абсорбтивной гиперкальциурии

Ограничение потребления кальция  
 Отмена пищевых добавок  
 Коррекция получаемой дозы витамина D.

### Почечная гиперкальциурия

Основная часть отфильтрованного кальция (60–65 %) реабсорбируется в проксимальном канальце и толстой восходящей части петли Генле (25–30 %). Реабсорбция кальция сопряжена с реабсорбцией натрия, осуществляемой преимущественно трансцеллюлярным путем посредством АТФ-зависимых K/Na-насосов, в результате чего катионы калия выталкиваются специальным каналом ROMK в просвет канальца, создавая положительный заряд на апикальной мембране эпителия. Электронный градиент создает условия для пассивного межмембранного транспорта катионов кальция и магния в перитубулярное пространство. Сопряженность реабсорбции кальция и натрия связана с тем, что при повышенной экскреции натрия происходит снижение реабсорбции кальция. Подобные явления наблюдаются под воздействием **петлевых диуретиков** и при **повышенном потреблении поваренной соли**. Процесс межмембранного транспорта кальция и магния регулируется белками клаудинами 16 и 19. Регулирование реабсорбции кальция осуществляется путем активации и деактивации клаудинов 16 и 19 кальций-чувствительным рецептором. Мутация генов, кодирующих синтез этих белков, приводит к наследственной форме гиперкальциурии (**семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом**). К другим редким формам наследственной почечной гиперкальциурии относится **синдром Барттера** – аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями генов, кодирующих белки, обеспечивающие транспорт ионов в почечных

канальцах. Нарушение способности почечных канальцев реабсорбировать К и Cl в конечном итоге приводит к потере солей, гипокалиемии и гиперкальциурии. Наследственный полиморфизм и сниженная активность кальций-чувствительных рецепторов также приводят к снижению реабсорбции кальция и гиперкальциурии. В отличие от петлевых диуретиков, тиазидные диуретики увеличивают реабсорбцию кальция в дистальном канальце нефрона путем снижения концентрации натрия, в эпителии канальца тиазиды опосредованно активируют базолатеральный  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -антипортер, активация которого происходит с целью поддержания внутриклеточного уровня натрия, тем самым облегчая переход кальция из клетки в перитубулярное пространство и способствуя снижению концентрации кальция внутри клетки, что приводит к поступлению кальция в клетку из просвета канальца через кальциевый канал (TRPV5). Способность тиазидных диуретиков увеличивать реабсорбцию кальция лежит в основе их применения при гиперкальциурии. Для терапии и коррекции почечной гиперкальциурии применяют **индапамид, гидрохлортиазид, хлорталидон**. Терапия тиазидными диуретиками снижает риск повторного образования кальцийсодержащих камней [79].

#### **Причины почечной гиперкальциурии**

Прием петлевых диуретиков  
Повышенное потребление NaCl  
и повышенная экскреция Na

#### **Коррекция почечной гиперкальциурии**

Отмена петлевых диуретиков  
Ограничение потребления NaCl.  
Главным критерием эффективности бессолевой диеты является содержание Na в суточной моче менее 130 ммоль/сут. В случае отсутствия эффекта применяют тиазидные диуретики  
Прием тиазидных диуретиков

#### **Резорбтивная гиперкальциурия**

Классической причиной резорбтивной гиперкальциурии является первичный гиперпаратиреоз, который выявляется приблизительно у 5 % пациентов с МКБ. Причиной гиперпаратиреоза является гиперпродукция паратиреоидного гормона аденомой паращитовидной железы.

Паратиреоидный гормон стимулирует резорбцию костной ткани, мобилизацию кальция в кровь. Кроме того, он стимулирует синтез кальцитриола ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), в результате повышается абсорбция кальция в кишечнике. Все вышеперечисленные эффекты паратиреоидного гормона приводят к повышенному выведению кальция с мочой. Пациенты с первичным гиперпаратиреозом находятся в группе риска рецидивного камнеобразования и формирования коралловидных камней. О наличии гиперпаратиреоза свидетельствует гиперкальциурия на фоне повышенной концентрации ионизированного кальция крови и паратиреоидного гормона. Для подтверждения диагноза используют скинтиграфию паращитовидных желез. **Основным методом лечения аденомы паращитовидной железы является ее хирургическое удаление.** Наряду с первичным гиперпаратиреозом причиной гиперкальциурии может являться **вторичный гиперпаратиреоз.** Данное состояние связано с активной выработкой паратиреоидного гормона на фоне гипокальциемии, возникшей из-за сниженного всасывания кальция в кишечнике по причине дефицита витамина D. Дефицит витамина D приводит к снижению всасыванию кальция в кишечнике и снижению содержания кальция в крови. Гипокальциемия посредством кальций-чувствительного рецептора стимулирует выработку паратиреоидного гормона. У пациентов с вторичным гиперпаратиреозом наряду с гиперкальциурией выявляют нормальный уровень ионизированного кальция крови и сниженное содержание витамина D в крови. Содержание паратиреоидного гормона либо незначительно повышено, либо находится на верхней границе нормы. Основным методом коррекции данного состояния является **саплементация витамином D.**

### **Постменопаузальный остеопороз**

Резорбция костной ткани может происходить в условиях дефицита эстрогенов. Эстрогены подавляют формирование и активность остеокластов, увеличивая их апоптоз, уменьшают продолжительность их жизни, тем самым способствуя закреплению кальция в костной ткани. Дефицит эстрогенов в менопаузе приводит к ремоделированию костной ткани, активизации резорбтивных процессов и высвобождению кальция. Процесс разрежения костной ткани приводит к снижению прочности и развитию постменопаузального остеопороза. При этом резорбтивная

гиперкальциурия наблюдается приблизительно у 19 % женщин [49]. По этой причине при выявлении гиперкальциурии у пациенток с постменопаузальным остеопорозом заместительная гормональная терапия эстрогенами может оказаться эффективной в части снижения насыщения мочи оксалатом кальция и повышения экскреции цитрата [80]. Важно помнить, что выявление гиперкальциурии у женщин в менопаузе является показанием к проведению денситометрии с целью выявления остеопороза.

<b>Причины резорбтивной гиперкальциурии</b>	<b>Коррекция резорбтивной гиперкальциурии</b>
Первичный гиперпаратиреоз	Хирургическое удаление аденомы паращитовидной железы
Вторичный гиперпаратиреоз	Саплементация витамина D
Постменопаузальный остеопороз	Заместительная гормональная терапия эстрогенами

### **Другие состояния, сопровождающиеся кальциурией**

#### ***Саркоидоз***

Нередко гиперкальциурия наблюдается при саркоидозе. Механизм развития гиперкальциурии заключается в том, что макрофаги, инфильтрирующие саркоидозные гранулемы, продуцируют 1 $\alpha$ -гидроксилазу, гидроксилирующую 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> (кальциферол) до активной формы 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> (кальцитриол). Повышенное содержание активной формы витамина D приводит к интенсивному всасыванию кальция в кишечнике, гиперкальциемии и повышению его экскреции с мочой.

#### ***Злокачественные новообразования***

Гиперкальциурия при злокачественных новообразованиях обусловлена способностью некоторых злокачественных опухолей **продуцировать паратиреоидный гормон-родственный белок**, оказывающий на клетки-мишени эффекты, сходные с эффектами классического паратиреоидного гормона.

#### **Оксалурия**

Оксалурией считают выделение более 0,5 ммоль оксалата с мочой в сутки. Различают 3 основные формы гипероксалурии: первичную, энтеральную и алиментарную.

## Первичная гипероксалурия

Первичная гипероксалурия отнесена к орфанным заболеваниям и связана с нарушением метаболизма эндогенного оксалата (70%), который является конечным продуктом метаболизма аскорбиновой кислоты (30%) и гликоксаловой кислоты (40%). Для первичной гипероксалурии характерны высокие показатели суточной экскреции оксалата – более 1 ммоль/сут. В зависимости от дефектов ферментов, ответственных за метаболизм оксалата, различают 2 типа первичной гипероксалурии. В результате генетически обусловленной недостаточности фермента **аланин-глиоксилат аминотрансферазы**, метаболизирующего глиоксалат в глицин, происходит переход глиоксалата в оксалат под воздействием **лактатдегидрогеназы**, накопление оксалатов в организме, возникновение **гипероксалурии 1-го типа** и развитие оксалоза (накопление солей оксалата в тканях организма). Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин) метаболизируется в организме до **пиридоксальфосфата**, который, в свою очередь, является коферментом аланин-глиоксилат аминотрансферазы, в значительной мере повышающей ее каталитическую активность, по этой же причине пиридоксин используют в терапии первичной гипероксалурии.

### Причины первичной гипероксалурии

Недостаточность фермента аланин-глиоксилат аминотрансферазы

### Коррекция первичной гипероксалурии

Применение витамина В<sub>6</sub> (пиридоксин)

## Энтеральная гипероксалурия

Энтеральная форма гипероксалурии является самой часто встречающейся формой. Всасывание оксалатов осуществляется на протяжении всего пищеварительного тракта. Начинается оно еще в желудке, в проксимальной части тонкой кишки оксалаты преимущественно секретируются, а в дистальной – адсорбируются. В толстой кишке также возможны как их абсорбция, так и секреция. Однако ведущую роль играет тонкая кишка, в которой всасывается от 2 до 18% поступивших с пищей оксалатов. Для всасывания оксалатов в кишечнике они должны находиться в ионизированной форме. На всасывание оксалатов оказывает влияние присутствие в просвете кишечника оксалат-связывающих агентов, таких как кальций и магний. Формирование устойчивых комплексов оксалата

с кальцием приводит к снижению биодоступности его ионизированной формы и выведению комплексов кальция оксалата и магния оксалата с калом. Недостаточное поступление с пищей главного хелатора оксалата – кальция приводит к повышенному содержанию ионизированного оксалата в кишечнике, увеличивая его биодоступность. **Именно по этой причине для лечения энтеральной формы оксалурии применяют препараты кальция и рекомендуют адекватное потребление кальция с пищей.** Однако главной причиной энтеральной гипероксалурии являются хроническая диарея и состояния, связанные с мальабсорбцией жирных кислот. Повышенное содержание жирных и желчных кислот в кишечнике приводит к тому, что последние вступают в соединение с главными хелаторами оксалата – кальцием и магнием, выводятся в виде плохо растворимых комплексов с калом. Это приводит к повышению биодоступности оксалата и его активной абсорбции. Наиболее часто причиной мальабсорбтивных состояний являются воспалительные заболевания кишечника, колиты, болезнь Крона, постхолецистэктомический синдром, панкреатическая ферментативная недостаточность, резекция тонкой кишки и бариатрические операции.

Компонентом микрофлоры кишечника, принимающим участие в регулировании содержания оксалатов, является *Oxalobacter formigenes*, обладающий способностью использовать оксалаты в качестве метаболического субстрата. Помимо непосредственного потребления оксалатов данный микроорганизм увеличивает кишечную секрецию и уменьшает реабсорбцию оксалатов путем воздействия на chloride/oxalate anion exchanger (CFEX, SLC26A6), расположенный на клетках кишечного эпителия. Поэтому длительные курсы антибактериальной терапии, сопровождающиеся снижением колонизации кишечника *Oxalobacter formigenes*, также являются причиной повышенной абсорбции оксалатов и развития гипероксалурии.

### **Причины энтеральной гипероксалурии**

Недостаточное поступление с пищей кальция

### **Коррекция энтеральной гипероксалурии**

Адекватное употребление кальция с пищей, 100 мг/сут.

Применение препаратов кальция



Состояния, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции и хронической диареей

Лечение основного заболевания

Длительные курсы антибактериальной терапии, сопровождающиеся снижением колонизации кишечника *Oxalobacter formigenes*

Отмена антибиотиков

### Алиментарная гипероксалурия

Главной причиной алиментарной гипероксалурии является повышенное потребление оксалатов с пищей. Доля пищевых оксалатов в организме составляет приблизительно 40 %. Кроме того, повышенное потребление витамина С приводит к повышению содержания в организме эндогенных оксалатов и увеличивает риски формирования камней [81, 82].

#### Причины алиментарной гипероксалурии

Повышенное потребление продуктов с большим содержанием оксалатов

Прием витамина С

#### Коррекция алиментарной гипероксалурии

Ограничение потребления продуктов с повышенным содержанием оксалатов

Отмена приема витамина С

### Гиперурикозурия

Гиперурикозурией называют состояние, при котором суточная экскреция мочевой кислоты с мочой превышает 4 ммоль/сут. Гиперурикозурия может сопровождаться гиперурикемией – повышением концентрации мочевой кислоты в крови выше 420 мкмоль/л. Гиперурикозурия выявляется у 20 % пациентов с кальцийсодержащими конкрементами [83]. Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов. В процессе пуринового обмена простые пурины гуанин и ксантин под воздействием фермента **ксантиноксидазы** превращаются в мочевую кислоту, но большая их часть при участии фермента **гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы** снова образует гуаниловую кислоту. Поскольку мочевая кислота образуется главным образом при участии фермента **ксантиноксидазы**, с целью уменьшения образования мочевой

кислоты применяют препараты, ингибирующие **ксантинооксидазу**, действие которых приводит к снижению содержания в организме мочевой кислоты и одновременному накоплению ксантина, уменьшая риски образования уратных камней [79]. К данной группе препаратов относятся **аллопуринол** и **фебуксостат**. Главной причиной гиперурикозурии является избыточное потребление пуринов и животного белка с пищей, которое обеспечивает синтез приблизительно половины всей мочевой кислоты, находящейся в организме.

#### **Причины гиперурикозурии**

Повышенное потребление животного белка и продуктов, богатых пуринами

Применение ингибиторов ксантинооксидазы

Недостаточность фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы

#### **Коррекция гиперурикозурии**

Ограничение потребления животного белка и продуктов богатых пуринами

Отмена приема витамина С

Диета, насыщенная пуринами, приводит к увеличению содержания мочевой кислоты на 50 % [63], что способствует возникновению гиперурикозурии и гиперурикемии. Гиперпродукция мочевой кислоты может быть связана с дефектами ферментативной системы обмена мочевой кислоты или с повышенным распадом клеток при гемобластозах, парапротеинемиях, хроническом гемолизе, проведении противоопухолевой терапии. При этом наследственные метаболические дефекты, связанные с повышением активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы при синдроме Леша–Нихена среди пациентов с МКБ выявляются исключительно редко. Гиперурикозурия является известным фактором литогенеза кальций-оксалатных камней. Избыточное содержание в моче мочевой кислоты и моноурата натрия способствует ускоренной кристаллизации, гетерогенной нуклеации и росту кристаллов оксалата кальция. Повышенное содержание в моче мочевой кислоты при кислой реакции мочи  $\text{pH} < 5,5$  приводит к кристаллизации и формированию уратных камней. Известно, что растворимость мочевой кислоты возрастает в 6 раз при изменении  $\text{pH}$  мочи с 5,3 до 6,5.

## Гипоцитратурия

Гипоцитратурия, или содержание цитрата в суточной моче менее 2,5 ммоль/сут, встречается приблизительно у 10 % пациентов с мочевыми камнями. Цитрат подавляет формирование кальциевых камней путем соединения с кальцием, тем самым снижая насыщение мочи кальцием. Кроме того, цитрат ингибирует спонтанную нуклеацию, агрегацию, преципитацию и седиментацию кристаллов оксалата кальция и обладает способностью замедлять рост кристаллов оксалата кальция и фосфата кальция. В проксимальном канальце нефрона реабсорбируется 65–90 % отфильтрованного цитрата при помощи активации натрий-зависимого переносчика дикарбоксилата (NaDC-1) [84–86]. Реабсорбция цитрата рН-зависима и возрастает по мере снижения внутриклеточного и внутрипросветного рН. Внутриклеточный ацидоз, в свою очередь, повышает экспрессию NaDC-1, увеличивая реабсорбцию цитрата [65, 67, 71, 87]. Кроме того, метаболический ацидоз способен подавлять синтез цитрата в эпителии почечных канальцев. Таким образом, факторы, ассоциированные с пониженным внутриклеточным рН и рН мочи, такие как метаболический ацидоз (тубулярный ацидоз; ацидоз, обусловленный потерей бикарбонатов при хронической диарее; потребление большого количества животного белка; метаболический синдром) и гипокалиемия, приводят к снижению экскреции цитрата [48, 88–93]. К гипоцитратурии могут также приводить применение тиазидных диуретиков на фоне развития гипокалиемии и внутриклеточного ацидоза, а также скудное поступление цитрата с пищей. Такие ситуации, как правило, наблюдаются при полном отказе от употребления фруктов.

### Причины гипоцитратурии

Хронический метаболический ацидоз  
Почечный тубулярный ацидоз  
Хроническая диарея  
Потребление большого количества животного белка  
Метаболический синдром  
Гипоцитратурия на фоне нейтральной или щелочной реакции мочи  
Гипокалиемия

### Коррекция гипоцитратурии

Применение цитратных смесей  
  
  
  
  
  
Увеличение потребления цитрата с пищей  
Применение препаратов калия

## Цистинурия

Цистинурией называют повышенную концентрацию (более 200 мкг/мл) цистина в моче. Цистин представляет собой димер, состоящий из двух молекул цистеина. В результате аутосомно-рецессивно наследуемого дефекта генов *SLC3A1* и *SLC7A9*, кодирующих синтез транспортных белков, нарушается транспорт аминокислот в кишечнике и проксимальных почечных канальцах. Подобное нарушение встречается с частотой 1:20 000.

Различают 3 типа цистинурии:

1-й тип – отсутствие транспорта цистина и диаминомонокарбоновых аминокислот в кишечнике;

2-й тип – снижение до 50 % транспорта цистина в почках и полное отсутствие транспорта диаминомонокарбоновых аминокислот в кишечнике и почках;

3-й тип – снижение транспорта этих аминокислот в почках при нормальном их всасывании в кишечнике.

Нарушение реабсорбции аминокислот цистина, орнитина, лизина и аргинина приводит к формированию цистиновых камней ввиду плохой растворимости цистина по сравнению с другими аминокислотами.

### Причины цистинурии

Дефект генов *SLC3A1* и *SLC7A9*, кодирующих синтез транспортных белков, отвечающих за транспорт аминокислот, в проксимальных почечных канальцах

### Коррекция цистинурии

Применение тиол-связывающих препаратов ((CBTDs – Cistine-Binding Thiol drugs)

Растворимость цистина в значительной степени зависит от pH мочи, составляя 300, 400 и 1000 мг/л при значениях pH 5, 7 и 9 соответственно. Поэтому в условиях сверхнасыщения мочи цистином и снижения pH мочи <6 происходит кристаллизация цистина. Для выявления цистинурии применяют **тест с нитропруссидом цианида** или количественное определение цистина в суточной моче. При этом генотипирование пациентов не применяют, так как его результаты не влияют на клинические проявления заболевания. Более подробная информация для пациентов доступна на сайте [www.cystinuriauk.co.uk](http://www.cystinuriauk.co.uk).

**Метафилактика цистиновых камней осуществляется путем:**

- поддержания высоких объемов суточного диуреза более 3,5 л/сут;
- ограничения потребления поваренной соли;

- ограничения потребления животного белка <0,8 г/кг;
- защелачивания мочи до целевых показателей pH 7,5;
- применения тиол-связывающих препаратов (CBTDs – Cistine-Binding Thiol drugs), таких как D-пеницилламин, тиопронин, каптоприл, с целью растворения цистина в моче.

*Примечание: в настоящее время активно исследуется эффективность толватана в лечении цистинурии [94].*

## 6. Обследование пациента в рамках метафилактики МКБ

Обследование пациента с МКБ в целях обеспечения эффективной метафилактики путем коррекции метаболических нарушений включает в себя обязательные исследования:

- **анализ химического состава камня;**
- **биохимический анализ суточной мочи;**
- **анализ крови на паратиреоидный гормон, ионизированный кальций, калий и витамин D;**
- **мониторинг pH мочи в течение 3 дней.**

### Анализ химического состава конкремента

Все удаленные конкременты подлежат анализу для определения их химического состава. Если у пациента наблюдается рецидивное камнеобразование, необходимо повторять анализ состава каждого нового камня, поскольку изменение состава конкремента наблюдается у 21,2 % пациентов [95]. Для определения химического состава камня применяют метод инфракрасной спектроскопии и рентгеноструктурный анализ.

**Рентгеноструктурный анализ** представляет собой метод исследования структуры и состава конкремента путем изучения дифракции рентгеновских лучей в нем. Идентификация анализируемого образца осуществляется при совпадении спектра со спектрограммой эталонного химически чистого минерального вещества-стандарта с использованием стандартных дифракционных данных из базы дифрактограмм.

**Метод инфракрасной спектроскопии (ИКС)** основан на явлении поглощения группами атомов испытуемого объекта электромагнитных излучений в инфракрасном диапазоне. Поглощение связано с возбуждением молекулярных колебаний квантами инфракрасного света. При облучении молекулы инфракрасным излучением поглощаются только те кванты, частоты которых соответствуют частотам валентных, деформационных и вибрационных колебаний молекул. Преимущества рентгенографических исследований перед ИКС заключаются в возможности разделять кристаллические формы соединений, построенных из одних и тех же молекул, но по-разному «упакованных» в кристалле. Однако с помощью этого метода нельзя идентифицировать соединения, находящиеся в аморфном состоянии. В целом информативность рентгенофазового анализа и ИКС считают сопоставимой.

#### **Выявление метаболических нарушений**

Оптимальным сроком исследования является 6–8 нед после окончания хирургического лечения.

#### **Биохимический анализ суточной мочи**

При биохимическом анализе исследуют показатели литогенеза (табл. 2).

**Таблица 2.** Показатели литогенеза

<b>Исследуемое вещество</b>	<b>ммоль/сут</b>
Кальций	<7,5
Щавелевая кислота (оксалат)	<0,5
Мочевая кислота (урат)	<4,4
Фосфат	<40
Лимонная кислота (цитрат)	>2,5
Натрий	>130
Креатинин	7–13
Магний	>3,0
Мочевина	<714
Цистин (только при подозрении на цистиновый уролитиаз)	<0,8

Выведение мочевины из организма пропорционально содержанию белка в рационе питания. У взрослого человека в состоянии азотистого равновесия выделение 500 ммоль мочевины (или 14 г азота мочевины) за сутки соответствует употреблению примерно 100 г белка. Соответственно, повышенное содержание мочевины в суточной моче свыше 5,5 ммоль/кг/сут свидетельствует о повышенном потреблении белка (>1 г/кг/сут).

Ранее для выявления гиперкальциурии применяли провокационный тест с кальцием и тест с голоданием, однако в настоящее время данные методики не рекомендованы, поскольку в конечном итоге никак не изменяют тактику лечения.

Для пациентов с подозрением на струвитный литиаз обязательным является выполнение посева мочи.

### **Правила сбора суточной мочи**

Сбор суточной мочи является для пациентов достаточно сложным процессом: сбор всей мочи, выделенной за сутки, в один контейнер (рис. 12). Пациентам рекомендуется выделить для этого выходной день, оставаясь дома. Мочу для исследования собирают на протяжении суток (24 ч), в том числе и в ночное время. Сразу после пробуждения (в 6–8 ч утра) пациент мочится в унитаз (первая утренняя порция при исследовании не учитывается). В последующем в течение суток пациент собирает всю мочу в чистую емкость объемом не менее 2,5–3 л. Сбор мочи рекомендуется в специальные контейнеры с мерными делениями, доступные в аптеках. Последнюю порцию мочи собирают в то же время следующего утра, когда накануне был начат сбор (в 6–8 ч утра, первая утренняя порция). После получения



**Рис. 12.** Контейнер для сбора суточной мочи

последней порции необходимо измерить объем полученной мочи, аккуратно перемешать и отлить для исследования в медицинский контейнер 50–100 мл. Обязательно указать на контейнере объем мочи, собранной за сутки. Пробы для исследования пациент собирает в условиях привычного для него режима питания и питья. Хранить емкость (контейнер) с мочой рекомендуется в прохладном и темном месте. Возможно хранение в холодильнике при +5–8 °С. Емкость с собранной мочой рекомендуется доставить в лабораторию в день получения последней порции.

### Анализ крови

По результатам анализа химического состава камня и биохимического анализа суточной мочи назначают дополнительные анализы крови (табл. 3).

**Таблица 3.** Дополнительные анализы крови

Кальций-оксалатные камни Гиперкальциурия Фосфатурия	Анализ крови на ионизированный кальций Определение паратиреоидного гормона в сыворотке крови Анализ крови на витамин D (25-ОН витамин D) Анализ крови на мочевую кислоту
Уратные камни	Анализ крови на мочевую кислоту

В настоящее время коммерчески доступны портативные анализаторы, которые наряду с определением глюкозы и холестерина позволяют определять уровень мочевой кислоты в крови (рис. 13).

Важной составляющей диагностики метаболических нарушений является определение реакции мочи. pH мочи может колебаться в течение суток в зависимости от физической активности, режима и характера питания. По этой причине однократное определение pH при выполнении общего анализа мочи не является информативным. С целью определения среднесуточного pH рекомендуется выполнять измерение pH мочи 4 раза в день на протяжении 3 дней. Утром после сна, днем после приема пищи, в промежутке между приемами пищи и вечером перед отходом ко сну. При проведении pH-мониторинга рекомендуется соблюдать привычный режим питания и питья. Оптимальным инструментом для измерения pH мочи является электронный pH-метр (рис. 14), однако допустимо использование индикаторных тест-полосок. По результатам мониторинга заполняют дневник, где указывают все полученные значения (табл. 4).





**Рис. 13.** Портативный анализатор определения уровня мочевой кислоты в крови

**Таблица 4.** Дневник для заполнения результатов мониторинга

День измерения	pH утром	pH днем	pH днем	pH вечером
1-й	5,5	5,0	6,0	5,8
2-й	6,0	5,5	5,5	6,0
3-й	5,8	5,5	5,8	5,8



**Рис. 14.** Электронный pH-метр

## 7. Лекарственные препараты, применяемые для коррекции метаболических нарушений

### Препараты, используемые для коррекции рН мочи

#### Препараты, используемые для защелачивания мочи и гипоцитратурии:

- цитрат натрия;
- цитрат калия;
- гидрокарбонат натрия (пищевая сода).

#### ***Цитрат натрия***

##### ***Блемарен***

Наиболее часто назначаемым препаратом с целью защелачивания мочи в России является препарат Блемарен.

Состав: лимонная кислота, калия гидрокарбонат, натрия цитрат.

Способ применения и дозы: таблетки растворяют в 200 мл жидкости (вода, чай, фруктовые соки или щелочная минеральная вода). Возможно наличие незначительной мутности и небольшого количества нерастворенных частиц на поверхности. Суточная доза – 2–6 таблеток. Суточную дозу распределяют на 3 части, которые принимают после еды в течение дня. Контроль эффективности препарата осуществляют путем определения рН свежей мочи 3 раза в день перед очередным приемом препарата с помощью индикаторной бумаги, вложенной в каждую пачку. Индикаторную зону тестовой полоски следует погрузить в мочу на 5–10 с, после чего вынуть и через 2 мин сравнить полученный цвет тестовой полоски со шкалой цветов, нанесенной на комплект индикаторных полосок. Полученную величину рН следует записать в контрольный календарь, который вложен в пачку. На основе полученных данных врач подбирает индивидуальную дозировку с целью эффективной терапии. Дозировку считают правильно подобранной в том случае, если рН в течение суток находится в рекомендованных пределах для каждого показания.

Для пациентов, страдающих МКБ и предрасположенных к камнеобразованию, которые уже принимают препарат цитрат натрия (Блемарен)

или только планируют консервативное лечение МКБ, разработано мобильное приложение BlemaStone. Мобильное приложение помогает пациентам в регулировании и коррекции дозировок препарата в зависимости от цели его приема: растворения камней или профилактики их повторного образования. Ограниченное содержания калия в препарате позволяет назначать его пациентам с начальными стадиями хронической почечной недостаточности и нормальными показателями концентрации калия в сыворотке крови.

Препарат повышает pH мочи до целевых показателей, снижает абсорбцию кальция за счет связывания его ионами цитрата, снижает насыщение мочи кальцием путем связывания кальция цитратом. К особенностям препарата можно отнести преобладание лимонной кислоты над ее солью и пониженное содержание натрия, что способствует ускоренному растворению мочевой кислоты и предотвращению ее кристаллизации.

### ***Уралит-У***

Состав: калия натрия гидроцитрат.

Способ применения и дозы: суточная доза (10 г) в 3 приема: утром и после обеда – по 2,5 г (по 1 мерной ложке), вечером – 5 г (по 2 мерных ложки). Указанная доза должна обеспечить повышение pH свежей мочи до целевых значений. При необходимости суточную дозу повышают, добавляя 0,5 ложки гранул к вечерней дозе, либо уменьшают, снижая вечернюю дозу.

### ***Цитрат калия***

#### ***Уроцит-К***

Состав: калия цитрат.

Способ применения и дозы: лечение начинается с 2 таблеток (2160 мг) в сутки, каждая через 12 ч, во время или после еды, в течение 1 нед. Затем возможен переход на применение 1 таблетки 2 раза в сутки.

***Гидрокарбонат натрия*** (пищевая сода): суточная доза составляет 4,5 г/сут по 1,5 г 3 раза в день.

Длительная терапия цитратными смесями нередко ведет к раздражению слизистой оболочки желудка и может приводить к обострению гиперацидного гастрита и язвенной болезни желудка. При появлении соответствующих симптомов показано применение ингибиторов протонной помпы, препаратов, увеличивающих уровень простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)

в слизистой оболочке желудка и  $\text{PGE}_2$  и  $\text{GI}_2$  в содержимом желудочного сока, и других гастропротекторов.

### **Препараты, используемые для закисления мочи:**

- метионин 200–500 мг 1–3 раза/сут;
- аммония хлорид 1 г 2–3 раза/сут.

*Примечание: из-за раздражающего эффекта на слизистую оболочку желудка лимонной кислоты длительное применение цитратных смесей может привести к ацидозу, поэтому терапию данной группой препаратов следует проводить с осторожностью. При появлении симптомов со стороны желудка показано применение ингибиторов протонной помпы, препаратов, увеличивающих уровень простагландина  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) в слизистой оболочке желудка и  $\text{PGE}_2$  и  $\text{GI}_2$  в содержимом желудочного сока, и других гастропротекторов.*

#### **Метионин**

Состав: метионин.

Форма выпуска: таблетки 250 мг.

Способ применения и дозы: 250–500 мг 1–3 раза/сут.

#### **Аммония хлорид**

*Примечание: аммония хлорид недоступен для приобретения в аптеках.*

#### **Ингибиторы уреазы**

Ацетогидроксамовая кислота (литостат) 250 мг 3–4 раза/сут.

*Примечание: препарат не зарегистрирован в России.*

### **Препараты, используемые при гиперкальциурии (тиазидные диуретики):**

- индапамид 2,5 мг/сут;
- гидрохлортиазид 25 мг/сут (доза может быть увеличена до 50 мг при отсутствии эффекта);
- хлорталидон 25 мг/сут.

*Примечание: тиазидные диуретики увеличивают реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальном извитом канальце [96], что, в свою очередь, приводит к гиперурикемии, гиперурикозурии и повышению рисков формирования уратных камней. По этой причине терапию тиазидными*

диуретиками следует сочетать с контролем концентрации мочевой кислоты в суточной моче.

*Примечание:* в настоящее время существуют данные о том, что омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты обладают способностью снижать содержание кальция в моче [97–99].

### **Препараты, используемые при гиперурикозурии:**

- аллопуринол 100–300 мг/сут;
- фебуксостат 80 мг/сут.

*Примечание:* согласно данным рандомизированных клинических исследований, фебуксостат обладает значительно более выраженным эффектом в части снижения концентрации мочевой кислоты в моче и рекомендован для лечения выраженной гиперурикозурии с гиперурикемией в качестве второй линии терапии [100].

### **Препараты, используемые при гипероксалурии:**

- витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин) 40 мг/сут;
- препараты кальция 200–400 мг/сут.

*В настоящее время для лечения первичной гипероксалурии разработан препарат Лумасиран. Действие Лумасирана направлено против матричной РНК гена гидроксикислой оксидазы, кодирующей гликолатоксидазу, дефект которой приводит к гипероксалурии. На сегодняшний день Лумасиран на территории России не зарегистрирован.*

*В настоящее время ведутся клинические испытания препарата Оксабакт (Oxabact), представляющего собой лекарственную форму Oxalobacter formigenes, и препарата Оксазим (Oxazime), представляющего собой синтетическую форму оксалата декарбоксилазы – фермента, продуцируемого Oxalobacter formigenes. Согласно предварительным данным, исследования показали обнадеживающие результаты [101, 102].*

### **Препараты, используемые при цистинурии (тиол-связывающие препараты):**

- D-пеницилламин 250 мг/сут;
- тиопронин 250–2000 мг/сут;
- каптоприл 75–125 мг/сут.

*Примечание:* при взаимодействии с аминокислотой цистеином тиол-связывающие препараты образуют дисульфид, обладающий значитель-

но большей растворимостью, чем цистеин. Пеницилламин является антагонистом витамина В<sub>6</sub> (пиридоксина), его применение может вызвать нарушение метаболизма эндогенного оксалата и гипероксалурию. По этой причине при терапии пеницилламином необходимо контролировать содержание оксалата в суточной моче. Высокие дозы каптоприла при лечении цистинурии обуславливают выраженный гипотензивный эффект и связанные с ним побочные действия препарата.

#### **Препараты, используемые при вторичном гиперпаратиреозе (дефиците витамина D):**

- витамин D 1000–5000 МЕ/сут.

#### **Препараты, используемые при гипокалиемии:**

- панангин.

Состав: калия аспарагинат, магния аспарагинат.

Способ применения и дозы: обычная суточная доза составляет 1–2 таблетки 3 раза в сутки.

#### **Препараты, используемые при гипوماгнемии:**

- препараты магния 200–400 мг/сут.

## 8. Особенности питания при МКБ

### **Питьевой режим**

Как отмечалось выше, при МКБ питьевой режим пациента должен обеспечивать суточный диурез не менее 2–2,5 л. При цистиновых камнях этот показатель должен составлять не менее 3,5 л/сут.

### **Вода**

#### **Кальций**

Согласно распространенному мнению, главным показателем литогенности питьевой воды является ее жесткость. Жесткостью называют совокупность свойств воды, связанных с содержанием в ней растворенных солей, главным образом кальция и магния, так называемых солей

жесткости. Жесткость воды является характеристикой конкретного источника водоснабжения и не изменяется в процессе подготовки питьевой воды. Согласно ГОСТ Р 52029–2003 «Вода. Единицы жесткости», единицей измерения жесткости воды является градус жесткости (°Ж), величина которого соответствует 1 мг-экв/л. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при условии потребления воды жесткостью примерно 5 °Ж можно считать, что человек получает магний и кальций в достаточном количестве. Согласно рекомендации ВОЗ, в питьевой воде содержание кальция должно составлять 20–80 мг/л, магния – 10–30 мг/л. Согласно российским нормативным документам (СанПиН 2.1.4.1074–01 и ГН 2.1.5.1315–03), норматив для содержания в питьевой воде кальция не установлен, а содержание магния составляет не более 50 мг/л, жесткость воды не должна быть более 7 °Ж. Норматив физиологической полноценности бутилированной воды (СанПиН 2.1.4.1116–02): кальций – 25–130 мг/л; магний – 5–65 мг/л; жесткость – 1,5–7 °Ж. Жесткая вода имеет большую концентрацию карбоната кальция ( $\text{CaCO}_3$ ). В пищеварительном тракте человека карбонат кальция распадается, становясь источником пищевого кальция. Однако, как известно, потребление кальция не только не увеличивает, но и сокращает риски камнеобразования. Кальций является главным хелатором оксалатов в пищеварительном тракте. По этой причине пациентам с МКБ рекомендуется потреблять около 1000 мг кальция в день. С этой точки зрения нежесткая вода является важным источником пищевого кальция и магния, выступающим одним из главных ингибиторов камнеобразования. Таким образом, при потреблении 3 л питьевой воды с максимально допустимым содержанием кальция 80 мг/л пациент с МКБ будет получать с водой 240 мг кальция, т.е. четверть суточной нормы. В табл. 5 приведены основные характеристики самых популярных марок бутилированной воды. Вода с повышенным содержанием кальция показана пациентам, употребляющим недостаточное количество молочных продуктов.

**Таблица 5.** Химический состав наиболее популярных марок бутилированной воды

Микроэлементы	«Бонаква»	«Aqua Minerale»	«Шишкин лес»	«Эссендуки №4»	«Рычал-Су»
Ca, мг/л	25–70	30	20	150	<25
Mg, мг/л	10–50	20	5	100	<25
Na, мг/л	100–200	20	20–200	2000	1200–1450
Гидрокарбонаты, мг/л	250–400	200	30–450	3900–4800	2500–3000

### **Гидрокарбонат**

Все марки бутилированной воды содержат гидрокарбонаты ( $\text{HCO}_3$ ), употребление которых ведет к подщелачиванию мочи. Подщелачивание мочи актуально для пациентов со стойкой кислой реакцией мочи (рН мочи <5,8) и кальций-оксалатными и уратными камнями, а также для пациентов с гипоцитратурией. Для защелачивания мочи назначают гидрокарбонат натрия или пищевую соду в суточной дозе 4,5 г. Исходя из этого, можно сказать, что употребление 1 л минеральной воды «Эссендуки №4» способно покрыть суточную потребность в гидрокарбонате натрия. У пациентов с кальций-фосфатными и инфекционными камнями наблюдается щелочная реакция мочи. Данной категории пациентов рекомендовано употребление воды с минимальным количеством гидрокарбонатов.

### **Натрий**

Важным компонентом воды, определяющим ее литогенные свойства, является натрий. Реабсорбция натрия сопряжена с реабсорбцией кальция, поэтому повышенная экскреция кальция приводит к гиперкальциурии и повышенному риску камнеобразования [103]. По этой причине всем пациентам с МКБ рекомендуют сократить потребление натрия до 3–5 г/сут. Однако при ограничении потребления поваренной соли необходимо контролировать содержание кальция в суточной моче. Если концентрация кальция превышает нижнюю границу нормы, рекомендуется полный отказ от соли. В связи с этим содержание натрия в питьевой воде является наиболее актуальным вопросом. Нормы для питьевой воды по натрию указаны в СанПиН 2.1.4.1074–01. Согласно требованиям СанПиН,



содержание натрия в воде не должно превышать 120 000 мкг/дм<sup>3</sup>. Рекомендации ВОЗ и нормативы Европейского Союза более лояльны. В них указана предельная допустимая концентрация в 200 000 мкг/л, или 200 мг/л. При суточном употреблении 3 л такой воды пациент будет получать менее 1 г натрия в сутки, в то время как при употреблении 3 л воды «Ессентуки № 4» пациент будет получать около 6 г натрия. По этой причине пациентам с МКБ рекомендуется отдавать предпочтение воде с минимальным содержанием натрия.

Таким образом, при выборе питьевой бутилированной воды пациентам с МКБ рекомендуется учитывать содержание в ней кальция, натрия и бикарбонатов. В настоящее время на российском рынке представлены марки природной воды, обладающие оптимальным соотношением концентраций указанных элементов. К таким водам относится природная вода «Черелия», в которой сбалансированное содержание микроэлементов. При достаточно высоком содержании кальция (120 мг/л), позволяющем покрыть приблизительно 30 % его суточной потребности, умеренном содержании магния (15 мг/л) и бикарбонатов (415 мг/л) данная вода содержит минимальное количество натрия (менее 10 мг/л), что делает ее одной из оптимальных марок воды, рекомендуемых к употреблению пациентам с МКБ.

### **Другие напитки**

В исследовании P.M. Ferraro и соавт. [104], которое охватило 194 095 участников, была доказана негативная роль сладких газированных напитков в формировании мочевых камней. Авторы доказали, что употребление таких напитков повышает риски образования камней на 23–33 %. При этом была показана положительная роль употребления кофе, чая, пива, вина и апельсинового сока. В частности, употребление кофе снижало риск камнеобразования на 26 %, употребление чая – на 11 %, вина – на 33 %, пива – на 41 % и апельсинового сока – на 12 %. Схожие результаты были получены G.C. Surhan и соавт. [105]. Свойство сладких газированных напитков повышать уровень мочевой кислоты крови было доказано и в других исследованиях [106]. Благоприятная роль кофе в части снижения риска формирования мочевых камней изучена давно. Данные исследования D.S. Goldfarb и соавт., в котором применялся близнецовый метод, частично совпадают с результатами исследования P.M. Ferraro и соавт. В нем была показана про-

тективная роль употребления 5 и более чашек кофе, 1 стакана молока, а также фруктов и овощей [107]. Доказана и роль кофе в снижении уровня мочевой кислоты в крови [108]. Механизм, посредством которого употребление кофе снижает риски камнеобразования, изучен недостаточно, однако данные некоторых исследований показывают одинаковый эффект обычного и декофеинизированного кофе [108]. С учетом вышеперечисленных эффектов кофе можно считать напитком, который может быть рекомендован пациентам с МКБ, однако следует принимать во внимание его антиаритмогенные и антигипертонические эффекты [109–111]. Молоко является природным источником главного хелатора – оксалата кальция – и рекомендовано к употреблению пациентам с МКБ. Что касается протективной роли употребления чая и пива, то в данном случае рекомендации должны включать ряд ограничений. Чай содержит большое количество оксалатов и рекомендуется к умеренному потреблению пациентами с гипероксалурией. Механизм действия пива, возможно, обусловлен его диуретическим эффектом, однако пивные дрожжи содержат крайне высокое количество пуринов, а употребление пива приводит к повышению содержания мочевой кислоты в крови [112, 113], поэтому пиво входит в перечень «запрещенных» продуктов для пациентов с уратными камнями и гиперурикозурией. С этой точки зрения предпочтение в части употребления алкогольных напитков следует отдавать вину. Несмотря на содержание пуринов, умеренное потребление вина не приводит к гиперурикемии [112], наряду с этим вино содержит крайне малое количество оксалатов. Употребление фруктовых, в особенности цитрусовых, соков оказывает влияние на pH мочи и суточную экскрецию цитрата [114–116]. По этой причине, учитывая низкую приверженность пациентов к терапии цитратными смесями (около 13,4%) [117], употребление таких соков может быть альтернативным, недорогим и эффективным методом коррекции содержания цитрата в моче у пациентов с непереносимостью цитратных смесей [118]. Наибольшее количество цитрата содержится в лимонаде (разбавленном лимонном соке). Лимонад содержит цитратов больше, чем апельсиновый и грейпфрутовый соки, и способен повышать уровень цитрата в моче более чем вдвое [119, 120]. По этой причине в англоязычной литературе появился и прижился термин «лимонадная терапия», подразумевающий ежедневное употребление 120 мл восстановленного лимонного сока (5,9 г цитрата), разбавленного в 2 л воды [119], с целью коррекции уровня цитрата в моче. Следует отметить, что эффектив-

ность «лимонадной терапии» для нормализации уровня цитрата и снижения концентрации кальция оксалата в моче была доказана в ходе многих исследований [121–123].

## Диета

### Общие рекомендации

Пациентам с МКБ рекомендуется придерживаться определенных диетических режимов, поскольку ряд метаболических нарушений может быть скорректирован именно таким путем [124]. Активная метафилактика МКБ достаточно эффективна и способна снизить риск рецидива примерно на 50 % [24, 25, 40], а также сократить количество обращений за экстренной и хирургической помощью на 40 и 2 % соответственно [41]. Однако в условиях низкой приверженности пациентов к фармакологической метафилактике, по некоторым данным не превышающей 50 % [125], соблюдение правильного пищевого режима может стать эффективной альтернативой лекарственной профилактике. Тем не менее следует помнить, что диета малоэффективна при струвитном и цистиновом нефролитиазе, а также при гиперпаратиреозе и образовании камней на фоне нарушения оттока мочи.

### Ограничение потребления соли

Как упоминалось выше, повышенное потребление поваренной соли приводит к гиперкальциурии. Реабсорбция натрия сопряжена с реабсорбцией кальция, поэтому повышенная экскреция кальция приводит к гиперкальциурии и повышенному риску камнеобразования [103]. По этой причине всем пациентам с МКБ рекомендуют сократить потребление натрия до 3–5 г/сут. Однако при ограничении потребления поваренной соли следует контролировать содержание натрия в суточной моче [103, 126–129]. При повышенной экскреции натрия рекомендуется придерживаться DASH-диеты, рекомендуемой пациентам с гипертонической болезнью. Однако данная диета подразумевает активное употребление мяса и морепродуктов и поэтому не может считаться оптимальной для пациентов с МКБ, особенно для пациентов с гиперурикозурией.

### Употребление молочных продуктов

Молочные продукты являются основным источником кальция – главного хелатора оксалатов в желудочно-кишечном тракте. По этой

причине употребление достаточного количества кальция приводит к снижению всасывания оксалатов в кишечнике и снижению рисков камнеобразования [61, 129–134]. Суточная рекомендованная доза потребления кальция составляет 1000–1200 мг (табл. 6). Такое количество кальция содержится приблизительно в 1 л молока или кефира, 7–10 ломтиках сыра, 1 кг творога и 1,5 кг сметаны.

**Таблица 6.** Содержание кальция на 100 г молочных продуктов

Молоко	100–120 мг
Кефир	100–120 мг
Сыр	700–1000 мг
Творог	150 мг
Сметана	80 мг

### **Сбалансированная диета, ограничение употребления животного белка и потребление овощей и фруктов, богатых клетчаткой**

Тот факт, что среди вегетарианцев пациенты с МКБ встречаются значительно реже, чем в общей популяции, известен давно [135, 136]. Вегетарианская диета с повышенным потреблением продуктов, богатых клетчаткой, снижает риск камнеобразования в связи с уменьшенной кислотной нагрузкой на организм и, как следствие, снижением pH мочи, а также в связи со сниженным поступлением с пищей пуринов – источника мочевой кислоты [49, 63, 77, 137–141]. Кроме того, фрукты являются основным источником цитрата в организме [104, 142]. По этой причине пациентам с МКБ рекомендовано придерживаться сбалансированной диеты с преобладанием продуктов растительного происхождения. Одной из таких диет является гибкое вегетарианство, или флекситарианство, которое подразумевает употребление преимущественно растительной пищи, при этом допускается ограниченное потребление мяса, птицы и рыбы 2–3 дня в неделю. Неограниченное потребление молочных продуктов и яиц позволяет организму не испытывать белкового голодания. Исследования показали эффективность таких режимов питания в части метафлакттики как мочекишлого уролитиаза [138], так и кальций-оксалатного [127, 128, 143, 144].

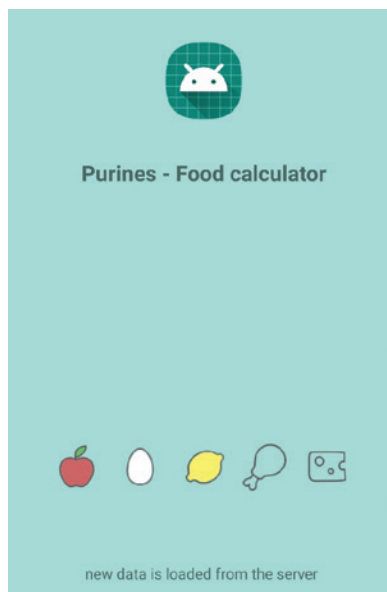
## Особенности питания пациентов с гиперурикозурией

Пациенты с повышенным содержанием мочевой кислоты в крови и моче склонны к формированию кальций-оксалатных и уратных камней. Главной причиной повышенного содержания мочевой кислоты в организме человека является повышенное потребление пурин-содержащих продуктов – более 500 мг/сут. Пациентам этой категории наряду с соблюдением общих рекомендаций следует ограничить потребление продуктов с повышенным содержанием пуринов [145].

Продукты с высоким содержанием пуринов (содержащие 200 мг мочекислого эквивалента на 100 г продукта) [146]:

- Потроха (печень, сердце, легкие, селезенка)
- Куриная кожа
- Моллюски (устрицы, мидии, кальмары, морские гребешки)
- Рыба
  - Анчоусы
  - Сельдь
  - Палтус
  - Скумбрия
  - Красная рыба (семга, форель)
  - Тунец
  - Сардины в масле
  - Килька копченая
- Продукты с большим содержанием фруктозы
- Пивные и пищевые дрожжи
- Соевые бобы и мука
- Пиво
- Петрушка
- Шпинат
- Нори
- Вакаме
- Шиитакэ

В настоящее время в сети интернет существует много сайтов и приложений, где можно уточнить пуриновую нагрузку по каждому продукту, например в приложении Purines food calculator (рис. 15).



**Рис. 15.** Главная страница приложения Purines food calculator

### **Оксалаты**

В среднем человек потребляет с пищей от 300 до 1000 мг оксалатов в сутки. Пациентам с доказанной гипероксалурией от 0,5 до 1 ммоль/сут рекомендуют ограничение или отказ от продуктов с повышенным содержанием оксалатов [127, 144, 147–149]. Целевым показателем является уменьшение суточного потребления оксалатов до 50 мг/сут. Продукты с повышенным содержанием оксалатов:

- Какао
- Шоколад
- Черный чай
- Баклажаны
- Свекла
- Морковь
- Сладкий картофель
- Петрушка
- Фасоль стручковая
- Ревень
- Зеленый перец

- Шпинат
- Щавель
- Сельдерей
- Помидоры
- Инжир
- Малина
- Кешью
- Миндаль
- Грецкие орехи
- Фундук
- Гречка
- Соевая мука

Оксалатную нагрузку по каждому продукту можно узнать, например, в приложении Oxalate counts или на сайте [oxalate.org](http://oxalate.org) (рис. 16).



**Рис. 16.** Приложение Oxalate counts

## Хроническая диарея

На фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов может наблюдаться хроническая диарея. Данное состояние предрасполагает к образованию кальций-оксалатных камней и камней из мочевинок аммония, поскольку на фоне хронической диареи происходит потеря жидкости и бикарбонатов. Это приводит к снижению объема суточной мочи, ацидозу, закислению мочи и гипоцитратурии. На этом фоне развивается мальабсорбция жиров, жирные кислоты связываются с основными хелаторами оксалатов – кальцием и магнием, что в конечном итоге приводит к повышенному всасыванию оксалатов [150]. Избыток желчных кислот, наблюдаемый при заболеваниях желчного пузыря, также способствует связыванию кальция и увеличивает проницаемость кишечной стенки, приводя к повышенной абсорбции оксалатов. Таким пациентам рекомендуется придерживаться диеты с низким содержанием жиров [151, 152].

## Метаболический синдром

Пациенты с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа состоят в группе риска по МКБ [153, 154]. У данной категории пациентов преимущественно выявляется уратный нефролитиаз, причем риск выявления уратных камней повышается пропорционально индексу массы тела [155]. В. West и соавт. при обследовании 15 тыс. американцев установили, что нефролитиаз наблюдается только у 3 % пациентов без метаболического синдрома, среди пациентов, имеющих 3 компонента синдрома, частота нефролитиаза составила 7,5 %, а у пациентов с 5 компонентами – 9,8 % [156]. В другом исследовании сравнивали частоту МКБ среди пациентов, имеющих различную массу тела. Мочевые камни наблюдались в 1,44 раза чаще у пациентов, имеющих массу тела >100 кг, чем у пациентов с массой тела <70 кг. В этом же исследовании выявлено, что при увеличении массы тела на 15 кг риск развития МКБ возрастает в 1,39 раза у мужчин и 1,7 раза у женщин [157]. Высокий риск развития МКБ у пациентов с метаболическим синдромом связан с нарушениями механизмов алкализации мочи, что приводит к стойкой кислой реакции мочи, благоприятной для литогенеза [56]. Такие пациенты заслуживают особого внимания диетолога, поскольку низкоуглеводная диета, часто прописываемая этой категории пациентов, сложно совместима с диетой при МКБ [48].



# Литература

1. Ghani K.R., Roghmann F., Sammon J.D. et al. Emergency department visits in the United States for upper urinary tract stones: trends in hospitalization and charges. *J Urol* 2014 Jan;191(1):90–6. DOI: 10.1016/j.juro.2013.07.098. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23933053.
2. Pearle M.S., Calhoun E.A., Curhan G.C.; Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol* 2005 Mar;173(3):848–57. DOI: 10.1097/01.ju.0000152082.14384.d7.
3. Romero V., Akpınar H., Assimos D.G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010 Spring;12(2–3):e86–96. PMID: 20811557.
4. Picozzi S.C., Marenghi C., Casellato S. et al. Management of ureteral calculi and medical expulsive therapy in emergency departments. *J Emerg Trauma Shock* 2011 Jan;4(1):70–6. DOI: 10.4103/0974-2700.76840.
5. Curhan G.C. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am* 2007 Aug;34(3):287–93. DOI: 10.1016/j.ucl.2007.04.003.
6. Stamatelou K.K., Francis M.E., Jones C.A. et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int* 2003 May;63(5):1817–23. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00917.x.
7. Scales C.D. Jr, Smith A.C., Hanley J.M., Saigal C.S.; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012 Jul;62(1):160–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.
8. Fwu C.W., Eggers P.W., Kimmel P.L. et al. Emergency department visits, use of imaging, and drugs for urolithiasis have increased in the United States. *Kidney Int* 2013 Mar;83(3):479–86. DOI: 10.1038/ki.2012.419.
9. Osther P.J.S. Epidemiology of kidney stones in the European Union Urolithiasis: basic science and clinical practice. London, UK: Springer, 2012. P.3–12. DOI: 10.1007/978-1-4471-4387-1\_1.
10. Indridason O.S., Birgisson S., Edvardsson V.O. et al. Epidemiology of kidney stones in Iceland: a population-based study. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(3):215–20. DOI: 10.1080/00365590600589898.
11. Edvardsson V.O., Indridason O.S., Haraldsson G. et al. Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. *Kidney Int* 2013 Jan;83(1):146–52. DOI: 10.1038/ki.2012.320.
12. Turney B.W., Reynard J.M., Noble J.G., Keoghane S.R. Trends in urological stone disease. *BJU Int* 2012 Apr;109(7):1082–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10495.x.
13. Heers H., Turney B.W. Trends in urological stone disease: a 5-year update of hospital episode statistics. *BJU Int* 2016 Nov;118(5):785–9. DOI: 10.1111/bju.13520.
14. Hesse A., Brändle E., Wilbert D. et al. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol* 2003 Dec;44(6):709–13. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00415-9.
15. Sánchez-Martín F.M., Millán Rodríguez F., Esquena Fernández S. et al. Incidencia y prevalencia de la urolitiasis en España: Revisión de los datos originales disponibles hasta la actualidad

- [Incidence and prevalence of published studies about urolithiasis in Spain. A review]. *Actas Urol Esp* 2007 May;31(5):511–20. Spanish. DOI: 10.1016/s0210-4806(07)73675-6.
16. Trinchieri A., Coppi F., Montanari E. et al. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur Urol* 2000 Jan;37(1):23–5. DOI: 10.1159/000020094.
  17. Stamatelou K.K., Francis M.E., Jones C.A. et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int* 2003 May;63(5):1817–23. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00917.x.
  18. Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004 Dec;15(12):3225–32. DOI: 10.1097/01.ASN.0000146012.44570.20.
  19. Fakheri R.J., Goldfarb D.S. Association of nephrolithiasis prevalence rates with ambient temperature in the United States: a re-analysis. *Kidney Int* 2009 Oct;76(7):798. DOI: 10.1038/ki.2009.274.
  20. Кривонос О.В., Скачкова Е.И., Малхасян В.А., Пушкарь Д.Ю. Состояние, проблемы и перспективы развития Российской урологической службы. *Урология* 2012;5:5–12.
  21. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;2:4–12.
  22. Miller N.L., Evan A.P., Lingeman J.E. Pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin North Am* 2007 Aug; 34(3):295–313. DOI: 10.1016/j.ucl.2007.05.007.
  23. Johnson C.M., Wilson D.M., O'Fallon W.M. et al. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int* 1979 Nov;16(5):624–31. DOI: 10.1038/ki.1979.173.
  24. Stamatelou K.K., Francis M.E., Jones C.A., et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int* 2003 May;63(5):1817–23. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00917.x.
  25. Lieske J.C., Peña de la Vega L.S., Slezak J.M. et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int* 2006 Feb;69(4):760–4. DOI: 10.1038/sj.ki.5000150.
  26. Dropkin B.M., Moses R.A., Sharma D., Pais V.M. Jr. The natural history of nonobstructing asymptomatic renal stones managed with active surveillance. *J Urol* 2015 Apr;193(4):1265–9. DOI: 10.1016/j.juro.2014.11.056.
  27. Koh L.T., Ng F.C., Ng K.K. Outcomes of long-term follow-up of patients with conservative management of asymptomatic renal calculi. *BJU Int* 2012 Feb;109(4):622–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10329.x.
  28. Glowacki L.S., Beecroft M.L., Cook R.J. et al. The natural history of asymptomatic urolithiasis. *J Urol* 1992 Feb;147(2):319–21. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37225-7.
  29. Hübner W., Porpacz P. Treatment of caliceal calculi. *Br J Urol* 1990 Jul;66(1):9–11. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1990.tb14854.x.

30. Coe F.L., Parks J.H., Asplin J.R. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992 Oct 15;327(16):1141–52. DOI: 10.1056/NEJM199210153271607.
31. Krambeck A.E., Lieske J.C., Li X. et al. Effect of age on the clinical presentation of incident symptomatic urolithiasis in the general population. *J Urol* 2013 Jan;189(1):158–64. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.023.
32. Hiatt R.A., Dales L.G., Friedman G.D., Hunkeler E.M. Frequency of urolithiasis in a prepaid medical care program. *Am J Epidemiol* 1982 Feb;115(2):255–65. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113297.
33. Soucie J.M., Thun M.J., Coates R.J. et al. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int* 1994 Sep;46(3):893–9. DOI: 10.1038/ki.1994.347.
34. Strobe S.A., Wolf J.S. Jr, Hollenbeck B.K. Changes in gender distribution of urinary stone disease. *Urology* 2010 Mar;75(3):543–6. DOI: 10.1016/j.urology.2009.08.007.
35. Fwu C.W., Eggers P.W., Kimmel P.L. et al. Emergency department visits, use of imaging, and drugs for urolithiasis have increased in the United States. *Kidney Int* 2013 Mar;83(3):479–86. DOI: 10.1038/ki.2012.419.
36. Cupisti A., Pasquali E., Lusso S. et al. Renal colic in Pisa emergency department: epidemiology, diagnostics and treatment patterns. *Intern Emerg Med* 2008 Sep;3(3):241–4. DOI: 10.1007/s11739-008-0145-z.
37. Saigal C.S., Joyce G., Timilsina A.R. Urologic Diseases in America Project. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int* 2005 Oct;68(4):1808–14. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00599.x.
38. Tiselius H.G. Who Forms Stones and Why? *Eur Urol. Suppl European Association of Urology* 2011;10(5):408–14. DOI: 10.1016/j.eursup.2011.07.002.
39. Rule A.D., Lieske J.C., Li X. et al. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *J Am Soc Nephrol* 2014 Dec;25(12):2878–86. DOI: 10.1681/ASN.2013091011.
40. Ferraro P.M., Curhan G.C., D'Addessi A., Gambaro G. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol* 2017 Apr;30(2):227–33. DOI: 10.1007/s40620-016-0283-8.
41. Dauw C.A., Yi Y., Bierlein M.J. et al. Medication Nonadherence and Effectiveness of Preventive Pharmacological Therapy for Kidney Stones. *J Urol* 2016 Mar;195(3):648–52. DOI: 10.1016/j.juro.2015.10.082.
42. Sarica K., Inal Y., Erturhan S., Yağci F. The effect of calcium channel blockers on stone regrowth and recurrence after shock wave lithotripsy. *Urol Res* 2006 Jun;34(3):184–9. DOI: 10.1007/s00240-006-0040-x.
43. Fink H.A., Akornor J.W., Garimella P.S. et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):72–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.031.
44. Borghi L., Meschi T., Amato F. et al. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996 Mar;155(3):839–43. PMID: 8583588.

45. Bao Y., Wei Q. Water for preventing urinary stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jun 13;(6):CD004292. DOI: 10.1002/14651858.CD004292.pub3.
46. Borghi L., Meschi T., Amato F. et al. Hot occupation and nephrolithiasis. *J Urol* 1993 Dec; 150(6):1757–60. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35887-1.
47. Shekarriz B., Stoller M.L. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol* 2002;168:1307–14. DOI: 10.1097/00005392-200210010-00003.
48. Reddy S.T., Wang C.Y., Sakhaee K. et al. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *Am J Kidney Dis* 2002 Aug;40(2):265–74. DOI: 10.1053/ajkd.2002.34504.
49. Breslau N.A., Brinkley L., Hill K.D., Pak C.Y. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 Jan;66(1):140–6. DOI: 10.1210/jcem-66-1-140.
50. Sakhaee K., Williams R.H., Oh M.S. et al. Alkali absorption and citrate excretion in calcium nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1993 Jul;8(7):789–94. DOI: 10.1002/jbmr.5650080703.
51. Bobulescu I.A., Dubree M., Zhang J. et al. Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange and ammonium secretion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 Jun; 294(6):F1315–22. DOI: 10.1152/ajprenal.00550.2007.
52. Bobulescu I.A., Dubree M., Zhang J. et al. Reduction of renal triglyceride accumulation: effects on proximal tubule Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange and urinary acidification. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 Nov;297(5):F1419–26. DOI: 10.1152/ajprenal.00177.2009.
53. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2009 Mar;75(6):585–95. DOI: 10.1038/ki.2008.626.
54. Clark J.B., Palmer C.J., Shaw W.N. The diabetic Zucker fatty rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983 May;173(1):68–75. DOI: 10.3181/00379727-173-41611.
55. Sakhaee K., Adams-Huet B., Moe O.W., Pak C.Y. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002 Sep;62(3):971–9. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00508.x.
56. Maalouf N.M., Cameron M.A., Moe O.W., Sakhaee K. Metabolic basis for low urine pH in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Jul;5(7):1277–81. DOI: 10.2215/CJN.08331109.
57. Cameron M.A., Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2007 Aug;34(3):335–46. DOI: 10.1016/j.ucl.2007.05.001.
58. Friedman P.A. Renal calcium metabolism. In: Seldin and Giebisch's *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Ed. by R.J. Alpern, S.C. Herbert. 4th ed. 2008;2:1851–90. DOI: 10.1016/B978-012088488-9.50068-1.
59. Giannini S., Nobile M., Dalle Carbonare L. et al. Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2003 Sep;149(3): 209–13. DOI: 10.1530/eje.0.1490209.
60. Krishnamurthy M.S., Hruska K.A., Chandhoke P.S. The urinary response to an oral oxalate load in recurrent calcium stone formers. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2030–3. DOI: 10.1097/01.ju.0000062527.37579.49.

61. Nakada T., Sasagawa I., Furuta H. et al. Effect of high-calcium diet on urinary oxalate excretion in urinary stone formers. *Eur Urol* 1988;15(3–4):264–70. DOI: 10.1159/000473449.
62. Ortiz-Alvarado O., Miyaoka R., Kriedberg C. et al. Pyridoxine and dietary counseling for the management of idiopathic hyperoxaluria in stone-forming patients. *Urology* 2011 May; 77(5):1054–8. DOI: 10.1016/j.urology.2010.08.002.
63. Fellstrom B., Danielson B.G., Karlström B. et al. The influence of a high dietary intake of purine-rich animal protein on urinary urate excretion and supersaturation in renal stone disease. *Clin Sci (Lond)* 1983 Apr;64(4):399–405. DOI: 10.1042/cs0640399.
64. Steele T.H., Boner G. Origins of the uricosuric response. *J Clin Invest* 1973 Jun;52(6):1368–75. DOI: 10.1172/JCI107309.
65. Hamm L.L. Renal handling of citrate. *Kidney Int* 1990 Oct;38(4):728–35. DOI: 10.1038/ki.1990.265.
66. Zuckerman J.M., Assimos D.G. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol* 2009 Summer;11(3):134–44. PMID: 19918339.
67. Zacchia M., Preisig P. Low urinary citrate: an overview. *J Nephrol* 2010 Nov-Dec;23 Suppl 16:S49–56. PMID: 21170889.
68. Sebastian A., Frassetto L.A., Morris R.C. The acid-base effects of the contemporary Western diet: An evolutionary perspective. In: Seldin and Giebisch's *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Ed. by R.J. Alpern, S.C. Hebert. 4th ed. Amsterdam, 2008. P. 1621–44. DOI: 10.1016/B978-012088488-9.50060-7.
69. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Тенденции распространенности метаболических типов мочекаменной болезни в московском регионе. Сравнительный анализ за период с 2010 по 2013 гг. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;4:54–9. eLIBRARY ID: 23702174.
70. Terry R.S., Preminger G.M. Metabolic evaluation and medical management of staghorn calculi. *Asian J Urol* 2020 Apr;7(2):122–9. DOI: 10.1016/j.ajur.2019.12.007.
71. Priestley J.T., Dunn J.H. Branched renal calculi. *J Urol* 1949 Feb;61(2):194–203. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)69052-9.
72. Kang D.E., Maloney M.M., Haleblan G.E. et al. Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2007 May;177(5):1785–8; discussion 1788–9. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.061.
73. Frassetto L., Kohlstadt I. Treatment and prevention of kidney stones: an update. *Am Fam Physician* 2011 Dec 1;84(11):1234–42. PMID: 22150656.
74. Daudon M., Bazin D., Letavernier E. Randall's plaque as the origin of calcium oxalate kidney stones. *Urolithiasis* 2015 Jan;43 Suppl 1:5–11. DOI: 10.1007/s00240-014-0703-y.
75. Soble J.J., Hamilton B.D., Stroom S.B. Ammonium acid urate calculi: a reevaluation of risk factors. *J Urol* 1999 Mar;161(3):869–73. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)61794-4.
76. Kennedy H.J., Fletcher E.W., Truelove S.C. Urinary stones in subjects with a permanent ileostomy. *Br J Surg* 1982 Nov;69(11):661–4. DOI: 10.1002/bjs.1800691111.

77. Welch A.A., Mulligan A., Bingham S.A., Khaw K.T. Urine pH is an indicator of dietary acid-base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk population study. *Br J Nutr* 2008 Jun;99(6):1335–43. DOI: 10.1017/S0007114507862350.
78. Billington E.O., Burt L.A., Rose M.S. et al. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Apr 1; 105(4):dgz212. DOI: 10.1210/clinem/dgz212.
79. Pearle M.S., Roehrborn C.G., Pak C.Y. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol* 1999 Nov;13(9):679–85. DOI: 10.1089/end.1999.13.679.
80. Puche R.C., Roveri E., Perez Jimeno N. et al. Hypercalciuria and urinary saturation measurements in climacteric women. *Maturitas* 1993 Jan;16(1):39–47. DOI: 10.1016/0378-5122(93)90132-2.
81. Thomas L.D., Elinder C.G., Tiselius H.G. et al. Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Intern Med* 2013 Mar 11;173(5):386–8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2296.
82. Peña de la Vega L., Lieske J.C., Milliner D. et al. Urinary oxalate excretion increases in home parenteral nutrition patients on a higher intravenous ascorbic acid dose. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004 Nov-Dec;28(6):435–8. DOI: 10.1177/0148607104028006435.
83. Coe F.L. Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder. *Ann Intern Med* 1977 Oct;87(4):404–10. DOI: 10.7326/0003-4819-87-4-404.
84. Brennan T.S., Klahr S., Hamm L.L. Citrate transport in rabbit nephron. *Am J Physiol* 1986 Oct;251(4 Pt 2):F683–9. DOI: 10.1152/ajprenal.1986.251.4.F683.
85. Hamm L.L. Renal handling of citrate. *Kidney Int* 1990 Oct;38(4):728–35. DOI: 10.1038/ki.1990.265.
86. Simpson D.P. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol* 1983 Mar;244(3):F223–34. DOI: 10.1152/ajprenal.1983.244.3.F223.
87. Melnick J.Z., Srere P.A., Elshourbagy N.A. et al. Adenosine triphosphate citrate lyase mediates hypocitraturia in rats. *J Clin Invest* 1996 Nov 15;98(10):2381–7. DOI: 10.1172/JCI119051.
88. Rudman D., Dedonis J.L., Fountain M.T. et al. Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. *N Engl J Med* 1980 Sep 18;303(12):657–61. DOI: 10.1056/NEJM198009183031201.
89. Adler S., Fraley D.S. Potassium and intracellular pH. *Kidney Int* 1977 Jun;11(6):433–42. DOI: 10.1038/ki.1977.61.
90. Crawford M.A., Milne M.D., Scribner B.H. The effects of changes in acid-base balance on urinary citrate in the rat. *J Physiol* 1959 Dec;149(2):413–23. DOI: 10.1113/jphysiol.1959.sp006348.
91. Domrongkitthaiporn S., Stitchantrakul W., Kochakarn W. Causes of hypocitraturia in recurrent calcium stone formers: focusing on urinary potassium excretion. *Am J Kidney Dis* 2006 Oct;48(4):546–54. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.06.008.

92. Dedmon R.E., Wrong O. The excretion of organic anion in renal tubular acidosis with particular reference to citrate. *Clin Sci* 1962 Feb;22:19–32. PMID: 13884802.
93. Adam W.R., Koretsky A.P., Weiner M.W.  $^{31}\text{P}$ -NMR *in vivo* measurement of renal intracellular pH: effects of acidosis and  $\text{K}^+$  depletion in rats. *Am J Physiol* 1986 Nov;251(5 Pt 2):F904–10. DOI: 10.1152/ajprenal.1986.251.5.F904.
94. Bai Y., Tang Y., Wang J. et al. Tolvaptan treatment of cystine urolithiasis in a mouse model of cystinuria. *World J Urol* 2021 Jan;39(1):263–9. DOI: 10.1007/s00345-020-03166-3.
95. Lee T.T., Elkoushy M.A., Andonian S. Are stone analysis results different with repeated sampling? *Can Urol Assoc J* 2014 May;8(5–6):E317–22. DOI: 10.5489/cuaj.1872.
96. Akbari P., Khorasani-Zadeh A. Thiazide Diuretics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.
97. Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Fatty acid intake and incident nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2005 Feb;45(2):267–74. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.09.026.
98. Rothwell P.J., Green R., Blacklock N.J., Kavanagh J.P. Does fish oil benefit stone formers? *J Urol* 1993 Nov;150(5 Pt 1):1391–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35787-7.
99. Ortiz-Alvarado O., Miyaoka R., Kriedberg C. et al. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in the management of hypercalciuric stone formers. *Urology* 2012 Feb;79(2):282–6. DOI: 10.1016/j.urology.2011.08.022.
100. Goldfarb D.S., MacDonald P.A., Gunawardhana L. et al. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Nov;8(11):1960–7. DOI: 10.2215/CJN.01760213.
101. Hoppe B., Pellikka P.A., Dehmel B. et al. Effects of *Oxalobacter formigenes* in subjects with primary hyperoxaluria Type 1 and end-stage renal disease: a Phase II study. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Jul 23;36(8):1464–73. DOI: 10.1093/ndt/gfaa135.
102. Mufarrrij P.W., Lange J.N., Knight J. et al. The effects of Oxazyme on oxalate degradation: results and implications of *in vitro* experiments. *J Endourol* 2013 Mar;27(3):284–7. DOI: 10.1089/end.2012.0214.
103. Nouvenne A., Meschi T., Prati B. et al. Effects of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers: a 3-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010 Mar;91(3):565–70. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28614.
104. Ferraro P.M., Taylor E.N., Gambaro G., Curhan G.C. Soda and other beverages and the risk of kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Aug;8(8):1389–95. DOI: 10.2215/CJN.11661112.
105. Curhan G.C., Willett W.C., Speizer F.E., Stampfer M.J. Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1998 Apr 1;128(7):534–40. DOI: 10.7326/0003-4819-128-7-199804010-00003.
106. Choi J.W., Ford E.S., Gao X., Choi H.K. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2008 Jan 15;59(1):109–16. DOI: 10.1002/art.23245.

107. Goldfarb D.S., Fischer M.E., Keich Y., Goldberg J. A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry. *Kidney Int* 2005 Mar;67(3):1053–61. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00170.x.
108. Choi H.K., Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum* 2007 Jun 15;57(5):816–21. DOI: 10.1002/art.22762.
109. Mostofsky E., Johansen M.B., Lundbye-Christensen S. et al. Risk of atrial fibrillation associated with coffee intake: Findings from the Danish Diet, Cancer, and Health study. *Eur J Prev Cardiol* 2016 Jun;23(9):922–30. DOI: 10.1177/2047487315624524.
110. Xie C., Cui L., Zhu J. et al. Coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *J Hum Hypertens* 2018 Feb;32(2):83–93. DOI: 10.1038/s41371-017-0007-0.
111. D'Elia L., La Fata E., Galletti F. et al. Coffee consumption and risk of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2019 Feb;58(1):271–80. DOI: 10.1007/s00394-017-1591-z.
112. Choi H.K., Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2004 Dec 15;51(6):1023–9. DOI: 10.1002/art.20821.
113. Yamanaka H. [Alcohol ingestion and hyperuricemia] [Article in Japanese]. *Nihon Rinsho* 1996 Dec;54(12):3369–73. PMID: 8976122.
114. Large T., Williams J. Jr, Asplin J.R., Krambeck A. Using Low-Calorie Orange Juice as a Dietary Alternative to Alkali Therapy. *J Endourol* 2020 Oct;34(10):1082–7. DOI: 10.1089/end.2020.0031.
115. Siener R. Can the manipulation of urinary pH by beverages assist with the prevention of stone recurrence? *Urolithiasis* 2016 Feb;44(1):51–6. DOI: 10.1007/s00240-015-0844-7.
116. Rahman F., Birowo P., Widyahening I.S., Rasyid N. Effect of citrus-based products on urine profile: A systematic review and meta-analysis. *F1000Res* 2017 Mar 6;6:220. DOI: 10.12688/f1000research.10976.1.
117. Dauw C.A., Yi Y., Bierlein M.J. et al. Factors Associated With Preventive Pharmacological Therapy Adherence Among Patients With Kidney Stones. *Urology* 2016 Jul;93:45–9. DOI: 10.1016/j.urology.2016.03.030.
118. Halebian G.E., Leita V.A., Pierre S.A. et al. Assessment of citrate concentrations in citrus fruit-based juices and beverages: implications for management of hypocitraturic nephrolithiasis. *J Endourol* 2008 Jun;22(6):1359–66. DOI: 10.1089/end.2008.0069.
119. Seltzer M.A., Low R.K., McDonald M. et al. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1996 Sep;156(3):907–9. PMID: 8709360.
120. Penniston K.L., Nakada S.Y., Holmes R.P., Assimos D.G. Quantitative assessment of citric acid in lemon juice, lime juice, and commercially-available fruit juice products. *J Endourol* 2008 Mar;22(3):567–70. DOI: 10.1089/end.2007.0304.



121. Penniston K.L., Steele T.H., Nakada S.Y. Lemonade therapy increases urinary citrate and urine volumes in patients with recurrent calcium oxalate stone formation. *Urology* 2007 Nov;70(5):856–60. DOI: 10.1016/j.urology.2007.06.1115.
122. Kang D.E., Sur R.L., Haleblan G.E. et al. Long-term lemonade based dietary manipulation in patients with hypocitraturic nephrolithiasis. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1358–62; discussion 1362; quiz 1591. DOI: 10.1016/j.juro.2006.11.058.
123. Cheng J.W., Wagner H., Asplin J.R. et al. The Effect of Lemonade and Diet Lemonade Upon Urinary Parameters Affecting Calcium Urinary Stone Formation. *J Endourol* 2019 Feb;33(2): 160–6. DOI: 10.1089/end.2018.0623.
124. Kıraç M., Küpeli B., Irlilata L. et al. Effects of dietary interventions on 24-hour urine parameters in patients with idiopathic recurrent calcium oxalate stones. *Kaohsiung J Med Sci* 2013 Feb;29(2):88–92. DOI: 10.1016/j.kjms.2012.08.015.
125. Golomb D., Nevo A., Goldberg H. et al. Long-Term Adherence to Medications in Secondary Prevention of Urinary Tract Stones. *J Endourol* 2019 Jun;33(6):469–74. DOI: 10.1089/end.2019.0040.
126. Wang Z., Zhang Y., Wei W. Effect of dietary treatment and fluid intake on the prevention of recurrent calcium stones and changes in urine composition: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2021 Apr 19;16(4):e0250257. DOI: 10.1371/journal.pone.0250257.
127. Escribano J., Balaguer A., Roqué i Figuls M. et al. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Feb 11;(2): CD006022. DOI: 10.1002/14651858.CD006022.pub4.
128. Borghi L., Schianchi T., Meschi T. et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002 Jan 10;346(2):77–84. DOI: 10.1056/NEJMoa010369.
129. Nouvenne A., Meschi T., Guerra A. et al. Diet to reduce mild hyperoxaluria in patients with idiopathic calcium oxalate stone formation: a pilot study. *Urology* 2009 Apr;73(4):725–30, 730.e1. DOI: 10.1016/j.urology.2008.11.006.
130. Curhan G.C., Willett W.C., Speizer F.E. et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997 Apr 1;126(7):497–504. DOI: 10.7326/0003-4819-126-7-199704010-00001.
131. von Unruh G.E., Voss S., Sauerbruch T., Hesse A. Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. *J Am Soc Nephrol* 2004 Jun;15(6):1567–73. DOI: 10.1097/01.asn.0000127864.26968.7f.
132. Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B., Stampfer M.J. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993 Mar 25;328(12): 833–8. DOI: 10.1056/NEJM199303253281203.
133. Jaeger P., Portmann L., Jacquet A.F., Burckhardt P. Influence of the calcium content of the diet on the incidence of mild hyperoxaluria in idiopathic renal stone formers. *Am J Nephrol* 1985;5(1):40–4. DOI: 10.1159/000166901.

134. Penniston K.L., Nakada S.Y. Effect of dietary changes on urinary oxalate excretion and calcium oxalate supersaturation in patients with hyperoxaluric stone formation. *Urology* 2009 Mar;73(3): 484–9. DOI: 10.1016/j.urology.2008.10.035.
135. Robertson W.G., Peacock M., Marshall D.H. Prevalence of urinary stone disease in vegetarians. *Eur Urol* 1982;8(6):334–9. DOI: 10.1159/000473551.
136. Turney B.W., Appleby P.N., Reynard J.M. et al. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol* 2014 May;29(5):363–9. DOI: 10.1007/s10654-014-9904-5.
137. Reddy S.T., Wang C.Y., Sakhaee K. et al. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *Am J Kidney Dis* 2002 Aug;40(2):265–74. DOI: 10.1053/ajkd.2002.34504.
138. Siener R., Hesse A. The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. *Eur J Nutr* 2003 Dec;42(6):332–7. DOI: 10.1007/s00394-003-0428-0.
139. Siener R., Schade N., Nicolay C. et al. The efficacy of dietary intervention on urinary risk factors for stone formation in recurrent calcium oxalate stone patients. *J Urol* 2005 May;173(5):1601–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000154626.16349.d3.
140. Dussol B., Iovanna C., Rotily M. et al. A randomized trial of low-animal-protein or high-fiber diets for secondary prevention of calcium nephrolithiasis. *Nephron Clin Pract* 2008;110(3):c185–94. DOI: 10.1159/000167271.
141. Hiatt R.A., Ettinger B., Caan B. et al. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996 Jul 1;144(1):25–33. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008851.
142. Meschi T., Maggiore U., Fiaccadori E. et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone-risk factors. *Kidney Int* 2004 Dec;66(6):2402–10. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.66029.x.
143. Giannini S., Nobile M., Sartori L. et al. Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Am J Clin Nutr* 1999 Feb;69(2):267–71. DOI: 10.1093/ajcn/69.2.267.
144. Marangella M., Bianco O., Martini C. et al. Effect of animal and vegetable protein intake on oxalate excretion in idiopathic calcium stone disease. *Br J Urol* 1989 Apr;63(4):348–51. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1989.tb05214.x.
145. Choi H.K., Liu S., Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2005 Jan;52(1):283–9. DOI: 10.1002/art.20761.
146. Kaneko K., Aoyagi Y., Fukuuchi T. et al. Total purine and purine base content of common foodstuffs for facilitating nutritional therapy for gout and hyperuricemia. *Biol Pharm Bull* 2014;37(5):709–21. DOI: 10.1248/bpb.b13-00967.
147. Zimmermann D.J., Hesse A., von Unruh G.E. Influence of a high-oxalate diet on intestinal oxalate absorption. *World J Urol* 2005 Nov;23(5):324–9. DOI: 10.1007/s00345-005-0028-0.

148. Lieske J.C., Tremaine W.J., De Simone C. et al. Diet, but not oral probiotics, effectively reduces urinary oxalate excretion and calcium oxalate supersaturation. *Kidney Int* 2010 Dec;78(11):1178–85. DOI: 10.1038/ki.2010.310.
149. Schwen Z.R., Riley J.M., Shilo Y., Averch T.D. Dietary management of idiopathic hyperoxaluria and the influence of patient characteristics and compliance. *Urology* 2013 Dec;82(6):1220–5. DOI: 10.1016/j.urology.2013.08.002.
150. Ormanji M.S., Korkes F., Meca R. et al. Hyperoxaluria in a Model of Mini-Gastric Bypass Surgery in Rats. *Obes Surg* 2017 Dec;27(12):3202–8. DOI: 10.1007/s11695-017-2725-3.
151. Lennard-Jones J.E. Review article: practical management of the short bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1994 Dec;8(6):563–77. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1994.tb00332.x.
152. Trinchieri A. Diet and renal stone formation. *Minerva Med* 2013 Feb;104(1):41–54. PMID: 23392537.
153. Siener R., Glatz S., Nicolay C., Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 2004 Jan;12(1):106–13. DOI: 10.1038/oby.2004.14.
154. Madore F., Stampfer M.J., Rimm E.B., Curhan G.C. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens* 1998 Jan;11(1 Pt 1):46–53. DOI: 10.1016/s0895-7061(97)00371-3.
155. Daudon M., Lacour B., Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006 Jun;34(3):193–9. DOI: 10.1007/s00240-006-0042-8.
156. West B., Luke A., Durazo-Arvizu R.A. et al. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988–1994. *Am J Kidney Dis* 2008 May;51(5):741–7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.12.030.
157. Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005 Jan 26;293(4):455–62. DOI: 10.1001/jama.293.4.455.



Малхасян Виген Андреевич,  
Семенякин Игорь Владимирович,  
Колонтарев Константин Борисович

# Метафилактика мочекаменной болезни

Учебно-методическое пособие

Редактор: *И.Х. Измайлова*  
Корректор: *Т.Н. Помилуйко*  
Дизайн и верстка: *Е.В. Степанова*

Подписано в печать 02.10.2021.  
Формат 148 × 210 мм.  
5 пл. 1/16 64х90  
Гарнитура Myriad Pro.  
Печать офсетная.  
Тираж 3500 экз.  
Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколог».  
Заказ № 21-Z-1322

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»  
109443, Москва, Каширское ш., 24, стр. 15  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
E-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

ISBN 978-5-6044613-9-6



9 785604 461396