

УДК 616.61-053.2-085-035-036.8

*Т.В. Буднік*

## Цитратна терапія у дітей із запальними та незапальними захворюваннями нирок: показання та оцінка ефективності

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

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):141-147; doi 10.15574/SP.2019.102.141

For citation: Budnik TV. (2019). Citrate therapy in children with inflammatory and non-inflammatory kidney disease: evidence and performance evaluation. Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 10-17. doi 10.15574/SP.2019.102.10

Зростаюча поширеність кристалурії, дисметаболическої нефропатії та сечокам'яної хвороби у дитячій популяції вимагає пошуку оптимальних методів медикаментозної корекції мінерального розладу та профілактики інфекції сечових шляхів (ІСШ).

**Мета:** вивчити ефективність та безпеку застосування комбінованого фіто-цитратного комплексу у дітей із рекурентним перебігом ІСШ на тлі соляного дисметаболізму.

**Матеріали і методи.** Проведено рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, у якому взяли участь 53 дитини віком від 6 до 18 років з діагнозом «Цистит», «Пієлонефрит» 1–2 ступеня активності в активну стадію захворювання з епізодами ІСШ в анамнезі. 33 дитини основної групи отримували базову стандартну терапію, підсилену комбінованим фіто-цитратним засобом (Уриклар). 20 дітей контрольної групи отримували лише стандартну базову терапію. Пацієнти в обох групах були порівнянними за віком, статтю та тривалістю захворювання. Курс терапії комбінованим фіто-цитратним препаратом в основній групі та фітоуросептиком у контрольній тривав один місяць.

**Результати та висновки.** Встановлено переваги додавання фіто-цитратного комплексу до базової терапії ІСШ вже наприкінці одномісячного циклу застосування у вигляді позитивних тенденцій та нормалізації параметрів мінерального обміну за показниками транспорту солей, інших клінічних та лабораторних даних, ультрасонографії. Відсутність повторної ІСШ упродовж двох місяців після припинення терапії свідчила про ефективну проти-запальну та антиадгезивну дію фіто-цитратного комплексу.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** порушення мінерального обміну, інфекція сечових шляхів, діти, цитратна терапія, комбіновані цитрати.

### Citrate therapy in children with inflammatory and non-inflammatory kidney disease: evidence and performance evaluation

*T.V. Budnik*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

An increase in the prevalence of crystalluria, dysmetabolic nephropathy, and urolithiasis in pediatric population requires the search for optimal methods for drug correction of mineral disorders, and prevention of urinary tract infections (UTI).

**Purpose:** to study the effectiveness and safety of the combined phyto-citrate complex in children with recurrent UTI against the background of saline dysmetabolism.

**Materials and methods.** A randomized controlled clinical trial was conducted, in which 53 children aged 6 to 18 years old were diagnosed with Cystitis, Pyelonephritis of 1st and 2nd stage of activity, in the active stage of the disease, and with history of UTI. 33 children of the main group received basic standard therapy reinforced with a combined phyto-citrate agent (Uriklar). 20 children in the control group received only standard basic therapy. Patients in both groups were comparable in age, gender and duration of the disease. The course of therapy with the combined phyto-citrate preparation in the main group and the phyto-uroseptic in the control group lasted for one month.

**Results and conclusions.** The advantages of adding a phyto-citrate complex to the basic therapy of UTIs were revealed at the end of a one-month cycle of use in the form of positive trends and normalization of mineral metabolism parameters in terms of transport of salt, other clinical and laboratory data, and ultrasonography. Absence of UTI relapse within 2 months after discontinuation of therapy indicates an effective anti-inflammatory and anti-adhesive action of the phyto-citrate complex.

**Key words:** mineral metabolism disorders, urinary tract infection, children, citrate therapy, combined citrates.

### Цитратная терапия у детей с воспалительными и невоспалительными заболеваниями почек: показания и оценка эффективности

*Т.В. Будник*

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Рост распространенности кристаллурии, дисметаболической нефропатии и мочекаменной болезни в детской популяции требует поиска оптимальных методов медикаментозной коррекции минеральных расстройств и профилактики инфекции мочевых путей (ИМП).

**Цель:** изучить эффективность и безопасность применения комбинированного фито-цитратного комплекса у детей с рекуррентным течением ИМП на фоне солевого дисметаболизма.

**Материалы и методы.** Проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором приняли участие 53 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет с диагнозом «Цистит», «Пиелонефрит» 1–2 степени активности в активную стадию заболевания с эпизодами ИМП в анамнезе. 33 ре-

бенка основної групи отримували базисну стандартну терапію, посилену комбінованим фіто-цитратним средством (Урикар). 20 дітей контрольної групи отримували тільки стандартну базисну терапію. Пацієнти в обох групах були сопоставимі за віком, статтю та тривалістю захворювання. Курс терапії комбінованим фіто-цитратним препаратом в основній групі та фітоуросептиком в контрольній тривав один місяць.

**Результати і висновки.** Виявлені переваги додавання фіто-цитратного комплексу до базисної терапії ІМП уже по закінченні одного місяця застосування в формі позитивних тенденцій і нормалізації параметрів мінерального обміну за показателями транспорту солей, інших клінічних і лабораторних даних, ультрасонографії. Відсутність повторної ІМП протягом двох місяців після закінчення терапії свідчить про ефективний протизапальний і антиадгезивний вплив фіто-цитратного комплексу.

Дослідження було виконано відповідно до принципів Хельсінської Декларації. Протокол дослідження був схвалений Локальним етичним комітетом (ЛЭК) закладу. Для проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їх опікунів).

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** порушення мінерального обміну, інфекція сечових шляхів, діти, цитратна терапія, комбіновані цитрати.

## Вступ

Відповідно до сучасної концептуальної моделі сприйняття хронічної хвороби нирок (ХХН), визнаної у всьому світі [10,16], сольовий діатез та сечові камені стоять поруч з інфекцією сечових шляхів (ІСШ) у переліку факторів, що ініціюють ХХН, тобто факторів, здатних пошкоджувати паренхіму нирки [17].

З огляду на поширеність проблеми сольового дисметаболізму, як серед дорослих, так і в дитячій популяції [1], «легке» сприйняття подібного стану (а точніше несприйняття проблеми аж до клініки ниркової колькі або рецидивної ІСШ) на амбулаторному етапі в практиці сімейного лікаря або педіатра стає дедалі небезпечнішим через низку відомих ускладнень (гідронефроз унаслідок оклюзії сечоводу, нефрокальциноз, уролітіаз, хронічний обмінний тубулоінтерстиційний нефрит, хронічний обмінний пієлонефрит, артеріальна гіпертензія тощо). Деякі з них клінічно маніфестують лише на стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН) [11,15].

Морфологічні зміни внаслідок сольового дисметаболізму описані на рівні різних структурних підрозділів нефрону. Насамперед страждає інтерстиціальна тканина нирок із відкладенням у ній солей і подальшим розвитком клітинних інфільтратів, фіброзу, порушенням трофіки каналців нирок, вогнищами атрофії, дилатації і регенерації у них [9,16]. Деякі автори розглядають можливість одночасного відкладення конкрементів і в клубочках, внутрішньонефронного кальцинозу, що призводить до склерозу (рис. 1). Так чи інакше в різні терміни з моменту дебюту захворювання можливе формування ХНН [10,22].

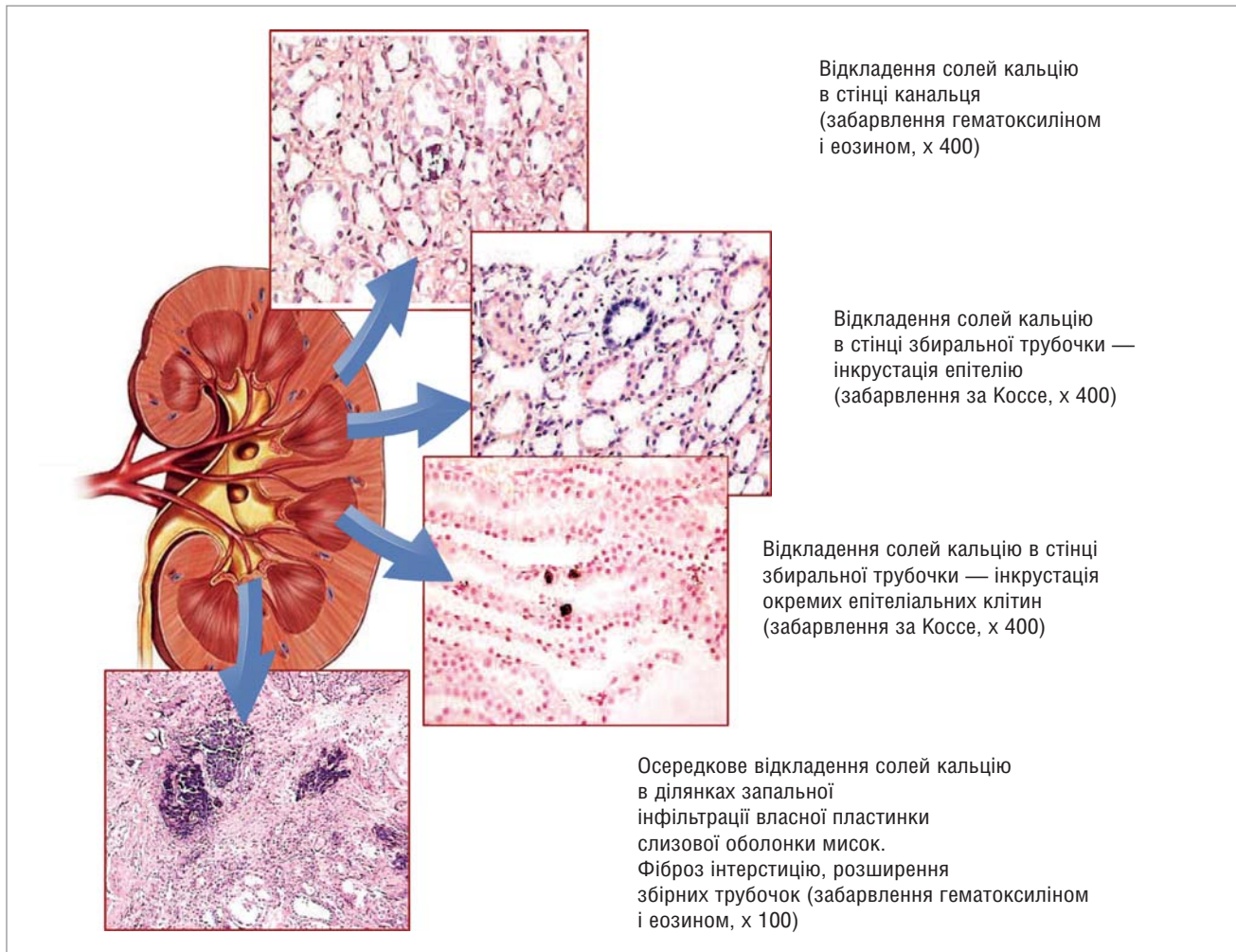
Так само сучасна концепція ХХН [20] розглядає мінеральний розлад як модифікований фактор ризику, цільовий вплив на який призводить до профілактики ускладнень

чи навіть до усунення прогресу захворювання [10,16].

З одного боку, структурні зміни метаболічного генезу в нирковій тканині розвиваються досить тривалий час, і на ранніх етапах можуть не викликати занепокоєння у людини, але саме цей момент і є підступним, бо втрачається час для ефективного менеджменту захворювання. Отже рання діагностика обмінної сольової нефропатії та її корекція є актуальним питанням вже на етапі амбулаторної практики.

З клінічних ознак первинною виділяють симптоматику, наявність якої, незважаючи на її неспецифічність, слід звернути увагу: швидка стомлюваність, загальна слабкість, роздратованість, поганий апетит, більові відчуття в поперековій зоні, можливі епізоди більової дизурії чи гіперактивного сечового міхура. Досить часто у хворого є ознаки патології травного тракту та інших систем організму у вигляді біліарної дисфункції, дискінезії кишечника, зниженого харчового статусу, ожиріння, підвищеної алергенності, ацетонемічних станів у дітей тощо [1,2].

У більш пізні терміни сольова нефропатія нирок набуває ознак порушення видільної функції організму: розвиток видимої набрякlostі тканин (у дітей періорбітальна зона зранку), можливе підвищення судинного тиску, присутність сольових кристалів, еритроцитів, білкових структур, лейкоцитів у сечі, порушення питомої ваги сечі (у бік гіперстенурії  $>1030$  — на початку захворювання, гіпостенурії  $<1012$  — при формуванні інтерстиційного компоненту чи ХНН), УЗ-ознаки нефролітіазу чи навіть нефрокальцинозу [4,9]. Комплексний діагностичний підхід до пацієнта з обов'язковим визначенням показників транспорту солей дозволяє визначитись щодо діагнозу та вибору терапевтичних заходів ще на етапі доінструментальних ультрасонографічних знахідок [4,5,17].



**Рис. 1.** Морфологічні зміни в нирках при сольовій нефропатії

Механізм утворення сечових каменів залишається остаточно не з'ясованим. Розглядаються дві основні теорії — кристалізаційна та теорія «матриці». Відповідно до першої, утворення каменя є результатом випадання кристалів тих чи інших речовин (солі, сечова кислота, цистин) з насиченого розчину, чому сприяють відповідне рН і недолік інгібіторів кристалізації. Процес кристалізації супроводжується утворенням щільних конгломератів, здатних включати в свій склад різні органічні речовини і структури. Теорія «матриці» ставить процес каменеутворення у залежність від появи центрів кристалізації, роль яких можуть грати білки (наприклад, білок Тамма—Хорсфалла, фібрин), згустки крові, клітинний детрит тощо [5,8,13]. Серед ендогенних факторів каменеутворення є декілька головних реалізуючих, але *модифікованих*, факторів ризику:

- недостатність протеолізу сечі, що призводить до виникнення органічної основи каменя;
- зміна рН сечі, колювання діурезу і співвідношення інгібіторів і промоторів, що

призводить до гіперкристалізації сечових солей та їх агрегації;

- ІСШ — важливий додатковий місцевий чинник виникнення і підтримки рецидивного перебігу сольової нефропатії та СКХ. 40% сечових каменів інфекційні (при коралоподібному уролітіазі — 88%) [2,10].

Приєднання сечової інфекції не тільки істотно ускладнює перебіг уролітіазу, але і є важливим етіологічним фактором виникнення запальної реакції, сприяє хронізації запального процесу та рецидиву каменеутворення. Причиною є несприятливий вплив на сечу продуктів життєдіяльності (уреаз) ряду мікроорганізмів (*Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, штами *Corynebacterium*, *Micrococcus* та ін.), які сприяють різкому підвищенню її лужності, утворенню струвітних кристалів, а за наявності ядра кристалізації — і швидкому зростанню каменя [2]. За даними деяких авторів [8], уреазопродукуючі мікроорганізми в сечових шляхах (а їх частка становить до 36,9%) є важливою

причиною каменеутворення. Лікувальні заходи при цьому повинні бути одночасно спрямовані як на ерадикацію мікроорганізмів, так і на літоліз або елімінацію конкременту.

З іншого боку, досить часто кристалурія чи СКХ стають причиною ІСШ, ускладнюють її перебіг та сприяють рекурентній інфекції [1,10,20].

Та однозначно вже встановлено, що є ряд речовин (солюбілізатори, інгібітори каменеутворення), здатних впливати на колоїдну стабільність сечі, тобто підтримувати солі в розчиненому стані, перешкоджати їх кристалізації [14]. При цьому в якості солюбілізатора виступають різні агенти (гіпурова кислота, ксантини, натрію хлорид, цитрати, магній), а також інгібітори кристалізації у сечі (неорганічний пірофосфат, іони цинку, марганцю, кобальту), концентрація яких при мінеральному дисметаболізмі знижується [18]. Отже, застосування речовин із такими властивостями стає перспективним напрямом у метафілактиці та попередженні рецидивів захворювання.

Таким прикладом є цитрат сечі. Цитрат — дисоційований аніон лимонної кислоти, енергетичний субстрат циклу трикарбонових кислот, має виразний вплив на обмін пуринів.

Цитрат чинить пряму гальмівну дію на кристалізацію та осадження солями кальцію, тобто є інгібітором каменеутворення. Крім того, цитрат пригнічує активність вироблення сечового остеопонтину — секреторного сіалопротеїну, який є матрицею для утворення каменів [19]. Будучи одним із найважливіших природних механізмів інгібіції кристалоутворення, екскреція цитрату із сечею залежить від стану кислотно-лужного гомеостазу. При метаболічному ацидозі на тлі гіпокаліємії вміст просвіту нефронів має різко кислу реакцію (тубулярний ацидоз), що веде до посилення окислення цитрату в мітохондріях епітелію каналців і зниження його цитозольної фракції. Це призводить до підвищення реабсорбції цитрату і зменшення його кількості в сечі, тобто до гіпоцитратурії, яка в поєднанні з гіперурикозурією і гіпероксалурією різко підвищує ризик утворення сечових каменів, особливо при низьких значеннях рН сечі.

Отже гіпоцитратурія — фактор високого ризику формування сечових каменів. При зниженні рівня цитрату в організмі відбувається зрушення рН сечі в кислий бік і випадання в осад солей сечової кислоти та пуринів. У нормі добова екскреція цитратів повинна

бути більше 1,9 ммоль / 1,73 м<sup>2</sup>/ добу (365 мг/ 1,73 м<sup>2</sup>/ добу) у чоловіків та більше 1,6 ммоль/ 1,73 м / добу (310 мг/ 1,73 м<sup>2</sup>/ добу) у жінок. Особливо низький рівень цитрату може спостерігатися в сечі протягом ночі і рано вранці в результаті нормальних циркадних ритмів. Це послужило приводом для рекомендації пацієнтам збільшувати питний режим у другій половині дня [8].

За літературними даними, частота гіпоцитратурії при нефролітіазі становить від 19 до 63% гіпоцитратурії [8,20], що вимагає постійного поповнення цитратів іззовні. Із 2013 року Європейською асоціацією урологів (ЄАУ) цитратні препарати введено до обов'язкового курсу лікування пацієнтів із сечокам'яною хворобою (СКХ). Згідно з рекомендаціями ЄАУ (2013), показанням до лікування цитратними препаратами є гіпоцитратурія, що розвивається на тлі первинної гіпероксалурії, кристалізація оксалату кальцію при кишковій гіпероксалурії, нирково-тубулярний ацидоз, нефрокальциноз на тлі гіпероксалурії, цистинурія [19].

Взагалі директиви ЄАУ з менеджменту СКХ ще з 2001 р. містять такі рекомендації: а) цитратні суміші слід застосовувати для профілактики розвитку каменів на стадії кристалізації (так званий сечоокислий діатез) в якості патогенетичного засобу профілактики СКХ; б) при встановленні діагнозу уратного уролітіазу можливе розчинення каменя за допомогою цитратних сумішей, не вдаючись до літотрипсії або до оперативного лікування; в) цитратні суміші є обов'язковою складовою протоколів терапії після позбавлення від каменя, що відбувалося будь-яким шляхом (навіть після самостійного відходження).

Така профілактика повторного каменеутворення називається «метафілактика», вважається ефективною й прогностично сприятливою відносно рецидивів та подальших ускладнень СКХ [9,10,22].

Ряд авторів дійшли висновку, що саме препарати з комбінацією цитрату натрію і цитрату калію забезпечують кристало-колоїдну стабільність сечі при різних видах уролітіазу. Такі препарати є універсальними для лізису уратних конкрементів і метафілактики кальцієвих, оскільки знижують виведення кальцію і покращують розчинність оксалату кальцію [17], перешкоджають розвитку рецидивів і збільшенню конкрементів у розмірах [4,12].

Результати одного такого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (2005 р.)

Таблиця 1

**Рекомендований метод лікування хворих на уролітіаз залежно від клініко-лабораторного симптомокомплексу**

Фактор ризику	Метод лікування	Рівень доказовості	Градації рекомендацій
Гіперкальціурія	Тіазид + цитрати	1a	A
Гіпероксалурія	Обмеження вживання оксалатів	2b	A
Гіпоцитратурія	Цитрати	1b	A
Кишкова гіпероксалурія	Цитрати	3–4	C
	Додатковий прийом кальцію	2	B
	Попередження утворення комплексів оксалату	3	B
Підвищений рівень екскреції натрію	Обмежене споживання солі	1b	A
Малий об'єм сечі	Збільшення кількості споживаної рідини	1b	A
Рівень сечовини, пов'язаний із частим споживанням білків тваринного походження	Дієта зі зниженим вмістом білків тваринного походження	1b	A
Нирково-каналцевий ацидоз	Цитрати	2b	B
Первинна гіпероксалурія	Піридоксин	3	B
Нормальний аналіз сечі	Велике споживання рідини	2b	B

показали, що в групі пацієнтів, які приймали цитратний препарат, знизилася кислотність сечі, концентрація оксалату кальцію і сечової кислоти, кристалізація оксалату кальцію. Це значно знижувало ризик утворення кальцієвих конкрементів, зокрема оксалатів [13].

У схожому дослідженні показано ефективність комбінованого введення цитрату натрію та оксиду магнію в якості інгібітора утворення конкрементів із солей кальцію. У результаті концентрація оксалатів у сечі знизилася на 66,5% [18].

Універсальна літотична дія комбінованих цитратів забезпечується тим, що вони являють собою буферні системи, які при оптимальному рівні рН сечі 6,2–6,8 запобігають акумуляції солей, підвищують розчинність оксалатів, уратів та, навіть, цистинів [19].

Доказова база ефективності застосування цитратних засобів при різних варіантах сечового синдрому та клініко-біохімічних змін у пацієнтів із порушеним мінеральним обміном наведена у таблиці 1.

**Мета** дослідження: вивчити ефективність та безпеку застосування комбінованого фітоцитратного комплексу у дітей із рекурентним перебігом ІСШ на тлі сольового дисметаболізму.

**Матеріал і методи дослідження**

З початку 2019 року нами було проведено рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, у якому взяли участь 53 дитини віком від 6 до 18 років із рекурентним перебігом ІСШ на тлі сольового дисметаболізму. Діти були обстежені та проліковані на базі дитячого нефрологічного відділення МДКЛ №1 м. Київ. У дослідження було включено дітей із діагно-

зом «Цистит» чи «Пієлонефрит» 1–2 ступеня активності в активну стадію захворювання із попередніми епізодами ІСШ в анамнезі.

В основній групі спостереження 33 дитини (25/76% дівчаток та 8/24% хлопчиків) отримували базову стандартну терапію, підсилену комбінованим фіто-цитратним засобом (цитрат натрію + цитрат калію + фітокомпоненти). Контрольна група складалася із 20 дітей із подібними діагнозами та подібною базовою терапією (антибіотик та спазмолітик курсом 7–10 днів, далі фітоуросептик), але без застосування цитратного засобу. Пацієнти в обох групах були порівнянними за віком, статтю та тривалістю захворювання. Курс терапії комбінованим цитратним препаратом в основній групі та фітоуросептиком в контрольній тривав один місяць.

У якості цитратного засобу було використано препарат «Уриklar» (виробництва компанії «Ротафарм»), до складу якого входять комбінація цитрату натрію, цитрату калію та фітокомпоненти (подрібнені стулки квасолі звичайної (*Faseolus vulgaris*), сухі екстракти листя берези пласколистої (*Betula platyphylla*), кореня петрушки кучерявої (*Petroselinum crispum*), листя брусниці звичайної (*Vaccinium vitis-idaea*), трави ромашки лікарської (*Matricaria chamomilla*). Діти віком 6–11 років отримували препарат внутрішньо по одній капсулі двічі на день після прийому їжі, віком 12–18 років – по одній капсулі тричі на день.

Механізм дії Уриклару полягає в ефекті зсування рН сечі до значень 6,2–7,5 (найбільш оптимальний інтервал 6,2–6,8), коли концентрація бікарбонату в сироватці крові починає регуляцію секреції цитрату клітинами нирко-

вих каналців. При підвищенні внутрішньоклітинного рН в епітелії ниркових каналців виникає зниження процесів метаболізму цитратів, зниження зворотної резорбції і підвищення виведення цитрату. Цитрат у лужному середовищі утворює хімічну сполуку з кальцієм, у результаті чого істотно знижується виділення іонів кальцію із сечею.

На думку більшості вчених [2,8,11], цитратна терапія являє собою науково обґрунтований підхід до лікування уратного та оксалатного нефролітіазу, будучи «золотим стандартом» метафілактики.

Верифікація стану пацієнтів в обох групах дослідження відбувалася з використанням загальноклінічних методів діагностики: клінічна оцінка фізикального стану пацієнта з вимірюванням артеріального тиску, загальний аналіз крові та сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, проба за Зимницьким, добова протеїнурія та мікроальбумінурія, біохімічний аналіз крові, розрахунок ШКФ за рівнем креатиніну, бактеріологічний посів сечі на живильні середовища із визначенням збудника та його чутливості до антибактеріального ряду. Оцінка параметрів сольового обміну відбувалася за показниками транспорту солей (реакція сечі, сечова кислота, кальцій у крові та добовій сечі, рівень оксалатів у добовій сечі), даними ультрасонографії.

Контроль показників проводився на початку лікування, через два тижні та наприкінці четвертого тижня терапії. Критеріями оцінки ефективності терапії були клінічні симптоми, характер сечового синдрому, показники транспорту солей, бактеріологічного посіву сечі, ультрасонографічні дані. Статистична обробка даних із використанням обчислювальної програми Statistika 13 дозволила оцінити середні величини (M), середньоквадратичне відхилення середньої помилки середніх величин (m), значення вірогідності (p). Відмін-

ності вважали достовірними, якщо критерій Стьюдента t наближався до рівня  $p < 0,05$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

Усі (53 дитини) пацієнти мали черговий епізод загострення ІСШ (причому пієлонефрит склав 14/26,4%, цистит — 39/73,6%) на тлі констатованого мінерального розладу. Салурія серед означеного контингенту була представлена оксалатурією — у 32/60%, уратурією — у 10/18,9%, поєднанням уратурії із фосфатурією або оксалатурією — у 11/21,1% пацієнтів. У 3/5,7% пацієнтів основної групи була підвищена сечова кислота крові.

Реакція сечі мала традиційні закономірності в обох групах спостереження: на початку лікування у переважній більшості пацієнтів (43/81,1%) мала місце лужна реакція, і лише у хворих зі стійкою уратурією (10/18,9%) — слабо-кисла та кисла. В той час, як з 2-го тижня терапії та до кінця 4-го тижня лікування більшість пацієнтів контрольної групи мали кислу реакцію сечі, в основній групі у більшості пацієнтів (28/85%) було зафіксовано стабільне зниження кислотності сечі до рівня 6,5–7,0.

Слабо-кисла реакція сечі є нормальною для здорової людини, сечові шляхи якої вільні від запального процесу, але не є оптимальною для збереження стану дисперсності багатой на солі сечі, як у таких пацієнтів. Безумовно, відмічений факт чіткого контролю рН сечі на рівні 6,5–7,0 в основній групі пацієнтів є важливим критерієм ефективності цитратної терапії, який забезпечує зниження ризику каменеутворення.

Динаміку клінічної симптоматики та деяких лабораторних показників показано у табл. 2–4.

Велика частка пацієнтів обох груп мали покращення самопочуття вже наприкінці 2-го тижня лікування у вигляді регресу больового синдрому, дизурії, підвищення діурезу. Але в групі спостереження, де хворі отримували цитратний засіб у комплексній терапії, пози-

Таблиця 2

Динаміка клінічної симптоматики у пацієнтів в групах порівняння на тлі лікування

Клінічний симптом	Основна група, ОГ (n=33)		Контрольна група, КГ (n=20)		ОГ (n=33)	КГ (n=20)
	до лікування, абс./%	наприкінці 2-го тижня лікування	до лікування, абс./%	наприкінці 2-го тижня лікування	наприкінці 4-го тижня лікування	наприкінці 4-го тижня лікування
Біль у животі/ попереку	17/51,5	7/21,2	10/50	6/30	1/3	2/10
Дизурія	25/75,8	11/33,3	14/70	12/60	4/12	3/15
Пастозність періорбітальної ділянки зранку	15/45,5	9/27,2	10/50	8/40	3/9	4/20
Зниження апетиту	24/72,7	10/30,3	15/75	8/40	4/12	3/15
Осад сечі після стояння	16/51,6	27/81,8	7/21	12/70	9/27	7/35

Таблиця 3

**Динаміка лабораторно-інструментальних даних на тлі лікування у пацієнтів груп порівняння**

Лабораторний показник	Основна група (n=33)		Контрольна група (n=20)	
	до лікування, абс./% (або M±m)	наприкінці 4-го тижня лікування, абс./% (або M±m)	до лікування, абс./% (або M±m)	наприкінці 4-го тижня лікування, абс./% (або M±m)
Діурез, л/добу	1,0±0,04	1,4±0,03*	1,1±0,04	1,2±0,04
pH сечі	7,28±0,06	6,52±0,04	7,02±0,05	4,58±0,06*
Лейкоцити, п/з	25,31±0,4	5,67±0,6*	24,89±0,4	16,87±0,7
Еритроцити, п/з	18,92±0,35	4,32±0,3*	16,85±0,41	5,84±0,4*
Білок, г/добу	0,12±0,06	0,034±0,04*	0,091±0,05	0,062±0,06
Кристалурія	16/51,6	9/27*	11/55	7/35
Бактерії	28/85	5/15*	14/70	5/25*
Сольові утворення за даними УЗД	19/57	4/12*	9/45	6/30

Примітка: \* – достовірність різниці порівняно з вихідними даними p<0,05.

тивна динаміка реєструвалася частіше із максимальною розбіжністю показників в групах порівняння наприкінці 4-го тижня терапії (табл. 2).

Посилення салурії серед пацієнтів на 2-му тижні спостереження (27/81,8% – основна група та 12/70% – контрольна) трактувалося як позитивний кристало-, літокінетичний ефект терапії. Тим більше згаданий стан, завдяки спазмолітичній та протизапальній дії препарату, не супроводжувався посиленням дизурії, наявністю болю та не призводив до обструкції сечового тракту. Наприкінці 4-го тижня терапії пацієнтів із помірною кристалурією стало значно менше (9/27% в основній групі та 7/35% у контрольній).

Показники лабораторно-інструментального контролю стану пацієнтів в обох групах спостереження також вказують на більш позитивні зміни саме в основній групі пацієнтів (табл. 3).

У 100% пацієнтів основної групи (p<0,05) відновився діурез до вікової норми на 2–4 тижні терапії, були відсутні ознаки запалення сечі та повторні епізоди інфекції протягом наступних двох місяців. В той час як у 4/20% пацієнтів контрольної групи була присутня незначна лейкоцитурія (16,87±0,7) на 4-му тижні лікування, а у 2/10% пацієнтів відбулося загострення циститу після закінчення терапії.

Еритроцитурія, кристалурія, сольові включення за даними УЗД мали максимально вірогідний регрес саме в основній групі пацієнтів, чому, ймовірно, сприяли капіляропротекторна дія екстракту листя брусниці (*Vaccinium vitis-idaea*) та стулок квасолі (*Faseolus vulgaris*) у комбінації із літолітичною дією екстракту кореня петрушки (*Petroselinum crispum*) та кристало-дезінтегруючою дією калій-натрієво-цитратної складової. Цікавим фактом виявився регрес мікропротеїурії (p<0,05) внаслідок дії фіто-цитратного засобу. Цей ефект швидше за все був забезпечений дією екстракту листя берези (*Betula platyphylla*), що здатний впливати на зменшення альбумінурії за рахунок покращення мікроциркуляції у паренхімі нирки та регуляції реабсорбції в каналцях [10].

Бактеріурія, представлена *E. coli* у титрах ≤10<sup>4</sup> КУО/мл, наприкінці терапії реєструвалася у 5/15% пацієнтів основної та 5/25% пацієнтів контрольної групи. Результати бактеріологічного аналізу сечі пацієнтів у динаміці та відсутність повторної ІСШ у пацієнтів основної групи упродовж двох місяців після припинення терапії свідчили про більш ефективну протизапальну та антиадгезивну дію саме фіто-цитратного комплексу.

У 2,6 рази ефективнішою виявилася терапія цитратним засобом в плані нормалізації показ-

Таблиця 4

**Динаміка показників транспорту солей на тлі лікування у пацієнтів груп порівняння**

Лабораторний показник	Основна група (n=33)		Контрольна група (n=20)	
	до лікування, M±m	наприкінці 4-го тижня лікування, M±m	до лікування, M±m	наприкінці 4-го тижня лікування, M±m
Сечова кислота крові, мкмоль/л	370±10,3	176±18,4*	340±9,8	295±16,7
Сечова кислота сечі, ммоль/добу	7,6±1,68	5,1±0,8*	7,7±1,6	6,5±0,7
Кальцій крові, ммоль/л	2,31±0,04	2,43±0,05	2,34±0,03	2,35±0,04
Кальцій сечі, ммоль/добу	10,5±2,1	4,8±1,8*	9,6±1,9	7,4±2,1
Оксалати сечі, мг/добу	66,2±4,8	38,4±2,6*	53,4±3,5	46,7±2,8
Показники транспорту солей за межами норми	28/85	7/21*	17/85	11/55*

Примітка: \* – достовірність різниці порівняно з вихідними даними p<0,05.

При гіперурикемії застосовують урикуретичні + цитратні суміші: 1 курс лікування — від 1 до 3 місяців (90% ефективність)
Критерій ефективності: зниження сироваткової концентрації сечової кислоти, підвищення рН сечі до діапазону 6,2–6,8 (залуження сечі)
При показниках рН сечі нижче 5,8, кристалурії сечової кислоти або уратів призначають цитратні суміші під контролем загального аналізу сечі: тривалість курсу (1–6 місяців) встановлюється індивідуально (ефективність 100%).
Критерій ефективності: підвищення рН сечі до 6,2–6,8 (залуження сечі)
З метою літолізу сечокихлих каменів у нирках призначають цитратні суміші на 1–3–6 місяців (83–99% ефективність), або урикуретики в поєднанні з цитратними сумішами протягом 1–3 місяців (83–99% ефективність)
Критерій ефективності: частковий або повний літоліз
З метою корекції порушень обміну речовин при цистинових каменях добовий прийом рідини повинен становити не менше 3 л. Застосовують цитратні суміші, курс лікування — 1–6 місяців (ефективність — 60%)
Критерій ефективності — зменшення кристалурії цистину

**Рис.2.** Терапевтичні рекомендації при клініко-лабораторних варіантах сольових нефропатій

ників мінерального обміну. Як видно з табл. 4, у пацієнтів основної групи істотно знизилась середні показники вмісту оксалатів у добовій сечі, рівні сечової кислоти в крові та сечі, екскреції кальцію із сечею ( $p < 0,05$ ), в той час як у групі контролю подібна динаміка виявилася недостовірною ( $p > 0,05$ ). Так, у групі контролю оксалатурия та уратурия зменшились у середньому незначно (з  $53,4 \pm 3,5$  до  $46,7 \pm 2,8$  та з  $7,7 \pm 1,6$  до  $6,5 \pm 0,7$  відповідно).

Отримані результати повністю відповідають сучасним уявленням відносно доведеного ефекту олужнення цитратами, який підвищує дисоціацію солей сечової кислоти та зменшує схильність до утворення каменів; впливає на обмін пуринів в організмі — блокуючи аміногенез, викликає зменшення вмісту аміаку і похідних пуринів у плазмі крові, що й сприяє гіпоурикемії [5,13,21].

У нашому дослідженні на кінець 4-го тижня терапії в основній групі 7/21% пацієнтів не досягли нормальних значень показників транспорту солей, тоді як в контрольній таких хворих було більше — 11/55%. Це свідчило не лише про ефективність терапевтичних заходів в основній групі, але й про необхідність подовження курсу терапії під контролем показників транспорту солей.

За даними літератури, мінімальний курс цитратної терапії може проводитися протягом 1–2 міс., подовжений — не менше 6 міс., при цистинових утвореннях — навіть до 12 місяців. Не виключена можливість того, що постійний прийом цитратних сумішей не обов'язковий, а після встановлення загальних тенденцій хімізму сечі (за даними рН сечі протягом 2 міс.) можна проводити 10-денні курси терапії (з подальшою 10-денною перервою) протягом необхідного терміну. Критеріями ефективності лікування і профілактики є стабільне підвищен-

ня рН до 6,2–6,8, літоліз конкрементів або нормалізація показників транспорту солей [6,7,14]. Можливі схеми терапії наведено на рис. 2.

Під час дослідження усі хворі добре перенесли призначену терапію, побічних ефектів не відмічено. Деякі пацієнти (7/21%), що отримували Уриklar, окрім описаних вище ефектів, відмічали наявність щоденних випорожнень, що не було притаманне їм раніше. Це, імовірно, пояснюється жовчогінною дією та здатністю підвищувати тонус гладкої мускулатури кишечника деяких фітокомпонентів (наприклад, екстракт кореня петрушки) і було розцінене як додатковий позитивний ефект препарату, що покращував функцію травного тракту та самопочуття пацієнта.

## Висновки

1. Застосування комбінованого фіто-цитратного комплексу Уриklar у дітей 6–18 років із рекурентним перебігом інфекції сечових шляхів на тлі сольового дисметаболізму призводить до покращання показників мінерального обміну та одночасно сприяє профілактиці інфекції сечових шляхів.

2. Результати бактеріологічного аналізу сечі пацієнтів основної групи в динаміці (у 5/15% пацієнтів ідентифіковано *E. coli* у титрах  $\leq 10^4$  КУО/мл) та відсутність повторної ІСШ упродовж 2-х місяців після припинення терапії свідчили про ефективну протизапальну та антиадгезивну дію фіто-цитратного комплексу.

3. Терапію фіто-цитратним засобом треба розпочинати на етапі кристалурії для попередження кристалізація уратів та оксалатів під контролем рН сечі, оптимальний діапазон коливань 6,2–6,8. У групі застосування Уриklarу необхідний рівень кислотності сечі було досягнуто вже наприкінці другого тижня й збережено до закінчення курсу терапії.

4. Критеріями ефективності цитратної терапії треба також вважати: зниження концентрації сечової кислоти у сироватці крові, рівня екскреції сечової кислоти, оксалатів, кальцію із сечею, а також літоліз конкрементів за даними УЗД.

5. Застосування Уриклару в комплексі терапії дозволило у 79% ( $p < 0,05$ ) пацієнтів нормалізувати показники транспорту солей (сечова кислота крові та сечі, рівень екскреції окса-

латів та кальцію із сечею) вже наприкінці 4-го тижня терапії.

6. Тривалість терапії повинна визначатись індивідуально за показниками транспорту солей: від 1–2 міс. до 6 міс. і довше, за потреби. Можливе застосування тривалих переривчастих курсів шляхом чергування 10 днів терапії та 10 днів перерви.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Voschula VI. (2006). Mochekamennaya bolezni. Etiotropnoe i patogeneticheskoe lechenie, profilaktika. Minsk: VEVER: 112–118. [Вошула ВІ. (2006). Мочекаменна болізна. Етіотропне і патогенетичне лічення, профілактика. Мінск: ВЭВЭР: 112–118].
- Voschula VI. Lysh EYa, Stankevich SI. (2007). Infektsiya v etiopatogeneze mochekamennoy bolezni. Meditsinskie novosti.11: 113–118. [Вошула ВІ. Лыш ЕЯ, Станкевич СИ. (2007). Інфекція в етіопатогенезі мочекаменної болізни. Медичинські новості.11: 113–118].
- Harna SV, Vladymyrova IM, Burd NB ta in. (2016). Suchasna fitoterapiya: navch. posib. Kharkiv: Drukarnia Madryd: 580. [Гарна СВ, Владимірова ІМ, Бурд НБ та ін. (2016). Сучасна фітотерапія: навч. посіб. Харків: Друкарня Мадрид: 580].
- Dzeranov NK, Konstantinov OV, Beshliev DA, Golovanov SA, Drozhzheva VV. (2001). Rol biokhimiicheskikh metodov v dinamicheskom nablyudenii i lechenii bolnykh МКБ. Urologiya.1: 18–21. [Дзеранов НК, Константинов ОВ, Бешлиев ДА, Голованов СА, Дрожжева ВВ. (2001). Роль біохімічних методів в динамічному спостереженні і ліченні боліх МКБ. Урологія.1: 18–21].
- Dziurak VS, Krykun AS, Kohut VV, Boiko AI. (2006). Patofiziologiya tsytrativ ta yikh rol u vynyknenni kameniv u sechovykh shliakhakh. Zdorove muzhchyni.3: 98–107. [Дзюрак ВС, Крикун АС, Когут ВВ, Бойко АІ. (2006). Патологія цитратів та їх роль у виникненні каменів у сечових шляхах. Здоров'я чоловіка.3: 98–107].
- Kohut VV. (2007). Korektsiya hipotsytraturii ta hiperurykozurii v kompleksnii profilaktitsi povtornogo kameneut vorennya u khvorykh na schavelevokysly nefrolitiaz. Dys. kand. med. nauk. Kyiv: 161. [Когут ВВ. (2007). Корекція гіпоцитратурії та гіперурикозурії в комплексній профілактиці повторного каменеутворення у хворих на щавелевокислий нефролітиаз. Дис. канд. мед. наук. Київ: 161].
- Liulko OV, Stus VP, Dniprova OA. (2000). Zastosuvannya litolitychnoi terapii u likuvanni ta metafilyaktitsi sechokam'ianoi khvoroby. Urolohiia.3: 76–82. [Ліулько ОВ, Стус ВП, Дніпрова ОА. (2000). Застосування літолітичної терапії у лікуванні та метафілактиці сечокам'яної хвороби. Урологія.3: 76–82].
- Pepenin VV, Spiridonenko VN, Komarevtsev OV, Belichenko SV. (2011). Rol tsitratnoy terapii pri lechenii uratnogo urolitiazu s pomoshchyu maloinvazivnykh tehnologiy. Zdorove muzhchyni.4: 140–147. [Пепенін ВВ, Спиридоненко ВН, Комаревцев ОВ, Беличенко СВ. (2011). Роль цитратної терапії при ліченні уратного уролітиазу з допомогою малоінвазивних технологій. Здоров'я чоловіка.4: 140–147].
- Profilaktika i lechenie mochekamennoy bolezni u vzroslykh. Obzor sovremennykh rekomendatsiy po vedeniyu bolnykh urolitiazom, razrobotannykh Evropeyskoy assotsiatsiyey urologov (EAU) (Niderlandyi, 2008) (2010). Meditsinskie aspekty zdorovya zhenschiny. 4/2: 15–22. [Профілактика і лічення мочекаменної болізни у дорослих. Обзор сучасних рекомендацій по веденню боліх уролітиазом, розроблених Європейською асоціацією урологів (EAU) (Нідерланди, 2008) (2010). Медичинські аспекти здоров'я жінки. 4/2: 15–22].
- Rukovodstvo Evropeyskoy assotsiatsii urologov 2013 po urolitiazu (sokraschennoe izlozhenie) (2013). Pochki.4: 44–54. [Руководство Європейської асоціації урологів 2013 по уролітиазу (сокращенное изложение) (2013). Почки.4: 44–54].
- Tiktinskiy OL, Aleksandrov VP. (2000). Mochekamennaya bolezni. SPb: Piter: 379. [Тиктинский ОЛ, Александров ВП. (2000). Мочекаменная болізна. СПб: Питер: 379].
- Shpot EV, Sultanova EA. (2012). Tsitratnaya terapiya mochekamennoy bolezni. Farmateka.4: 10–13. [Шпот ЕВ, Султанова ЕА. (2012). Цитратная терапия мочекаменной болізни. Фарматека.4: 10–13].
- Allie-Hamdulay S, Rodgers AL. (2005, May). Prophylactic and therapeutic properties of a sodium citrate preparation in the management of calcium oxalate urolithiasis: randomized, placebo-controlled trial. Urol. Res. 33(2): 116–24.
- Chen YT, Hsuan SL, Jiann BP, Chou CC et al. (2013, Sep 23). Effects of sodium citrate on melamine-cyanuric acid mixture-induced urolithiasis in rats. Clin Chim Acta.424: 76–82. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.016
- Coe FL, Evan A, Worcester E. (2005, Oct). Kidney stone disease. J Clin Invest. 115(10): 2598–608.
- Early detection, diagnosis and management of kidney disease: Guidelines and recommendations (2002). Westwood: NKF: 21.
- Fink HA, Akornor JW, Garimella PS et al. (2009). Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur. Urol. 56(1): 72–80.
- Kato Y, Yamaguchi S, Yachiku S, Nakazono S et al. (2004, Jan). Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. Urology.63(1): 7–11.
- Lojanapiwat B, Tanthanuch M, Pripathanont C, Ratchanon S et al. (2011, Sep-Oct). Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. Int Braz J Urol.37(5): 611–6.
- Siener R, Glatz S, Nicolay C et al. (2004). The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. Obes Res.12(1): 106–113.
- Straub M, Strohmaier WL, Berg W et al. (2005). Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol.23(5): 309–323.
- Turk C (chair), Knoll T (vice-chair), Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. European Association of Urology. Guidelines on urolithiasis. (2012, August). European Urology. 62(2).
- Wagner CA, Mohebbi N. (2010, Nov-Dec). Urinary pH and stone formation. J Nephrol. 23(16): 165–9.

## Відомості про авторів:

**Буднік Тетяна Василівна** — к. мед. н., доц. каф. нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 205-48-39. <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>

Стаття надійшла до редакції 20.05.2019 р., прийнята до друку 07.10.2019 р.