

# Роль фитотерапии в метафилактике мочекаменной болезни после дистанционной литотрипсии

**М.И. Давидов, А.М. Игошев**

*Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера*

## Сведения об авторах:

*Давидов М.И. – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера; e-mail: midavidov@mail.ru*

*Davidov M.I. – PhD, associate professor of the Department of Faculty Surgery with a course of urology of Perm State Medical University named of acad. E.A. Wagner; e-mail: midavidov@mail.ru*

*Игошев А.М. – ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера; e-mail: rector@psma.ru*

*Igoshev A.M. – assistant of the Department of Faculty Surgery with a course of urology of Perm State Medical University named of acad. E.A. Wagner; e-mail: rector@psma.ru*

**М**очекаменная болезнь (МКБ) занимает 2 место по распространенности среди всех урологических заболеваний, нарушает качество жизни человека, приводит к инвалидизации и является одной из ведущих причин смертности [1]. Ежегодная заболеваемость уролитиазом в мире составляет 0,5-5,5%, а в некоторых странах и эндемичных по МКБ районах – до 13-20% [2-5].

Внедрение в медицинскую практику дистанционной литотрипсии (ДЛТ) расширило возможности лечения нефролитиаза. По данным некоторых авторов до 90% больных МКБ в настоящее время подвергаются ДЛТ [6]. Однако этот высокотехнологичный малоинвазивный метод чреват рядом осложнений, поиск средств профилактики которых весьма актуален [7]. Нерешенной проблемой остается сравнительно медленное и часто неполное отхождение фрагментов разрушенного камня, которые могут стать ядром для формирования нового конкремента [6,7].

Некоторые авторы справедливо считают, что разработка и внедрение ДЛТ не произвели революции в лечении больных МКБ [8,9]. Ведь ДЛТ, разрушив камень, не излечивает саму болезнь. Экзо- и эндогенные факторы риска полностью сохраняются. В итоге после

ДЛТ первого камня вероятность формирования следующего очень высока и достигает 15-80% [8,10,11]. Вот почему так важна разработка и совершенствование способов и средств метафилактики МКБ. Работы в этом направлении в России ведутся и довольно успешно [8,12-14]. Разработаны стандартные схемы метафилактики МКБ, которые включены в Российские клинические рекомендации [10]. Однако большое число рецидивов МКБ после ДЛТ требует поиска все новых и новых средств метафилактики уролитиаза.

Весьма перспективным способом улучшения непосредственных и отдаленных результатов ДЛТ и метафилактики заболевания является фитотерапия с использованием растительных лекарственных препаратов нового поколения [15]. Это должны быть не БАДы, а полноценные лекарственные средства, приготовленные по высоким технологиям, с применением особых способов культивирования, сбора и обработки лекарственных растений, высокотехнологичного производства готовых лекарственных форм с многоступенчатым жестким контролем качества. Среди средств фитотерапии этим повышенным требованиям в наибольшей степени отвечает препарат канефрон Н (Bionogica SE, Германия).

В состав этого препарата входят золототысячник (*Centaureum*

*umbellatum*), любисток (*Levisticum officinale*) и розмарин (*Rosmarinus officinale*). Активными веществами в нем являются фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, горечи, фталины, розмариновая кислота и флавоноиды. Препарат канефрон Н обладает диуретическим, спазмолитическим, противовоспалительным, нефропротекторным, антиоксидантным и противомикробным эффектами [15].

*Цель исследования* – оценить эффективность использования растительного лекарственного препарата канефрон Н в ранней и отдаленной комплексной метафилактике уролитиаза после ДЛТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2011 г. нами было запланировано многолетнее изучение непосредственных и отдаленных результатов применения растительного лекарственного препарата канефрон Н как возможного способа улучшения результатов ДЛТ. Работа состояла из двух этапов.

Первый этап выполнялся в течение 3 лет (2011-2013 гг.) и заключался в оценке лечебных возможностей канефрона Н для улучшения непосредственных результатов ДЛТ (сроков отхождения дезинтегрированных фрагментов конкрементов, профилактики осложнений после ДЛТ), а также как средства ранней профилактики реци-

дивов МКБ после литотрипсии. Исследование являлось проспективным, контролируемым и выполнялось в урологической клинике Пермского государственного медицинского университета у 642 больных с камнями почек и мочеточников (307 мужчин и 335 женщин) в возрасте от 20 до 75 лет (средний возраст  $43,7 \pm 4,2$  года), которым была выполнена ДЛТ. Больные методом случайных чисел были рандомизированы в две группы. В 1-й (основной) группе 320 больных за сутки до ДЛТ и в течение 90 суток после нее ежедневно получали препарат канефрон Н в дозе по 2 драже 3 раза в сутки. У 322 пациентов 2-й (контрольной) группы проводилась ДЛТ со стандартной послеоперационной терапией (водная нагрузка). Критерии включения: больные с одиночными камнями почки или мочеточника наибольшим диаметром от 0,6 до 2,0 см.

ДЛТ осуществлялась у всех 642 больных одним специалистом (врач высшей категории со стажем ДЛТ 20 лет) на одном аппарате «Dornier Compact Delta II» с электромагнитным принципом генерации ударных волн. Полная фрагментация камня до размеров фрагментов менее 2-3 мм достигнута у 298 (93,1%) больных 1-й группы и у 300 (93,2%) пациентов 2-й группы ( $p > 0,05$ ). Частичная дезинтеграция произошла у 19 (5,9%) больных 1-й группы и у 19 (5,9%) пациентов 2-й группы ( $p > 0,05$ ). По полу, среднему возрасту, среднему размеру и локализации камней, степени ДЛТ и результатам фрагментации камня больные 1-й и 2-й групп не различались между собой ( $p > 0,05$  по всем показателям).

После выписки из стационара за больными осуществлялось диспансерное наблюдение в поликлинике с контрольным обследованием через 3 месяца (т.е. после завершения курса лечения канефрон Н).

Второй этап исследования выполняли в 2014-2017 гг. для изучения отдаленных результатов у каж-

дого больного после ДЛТ в течение 4 лет. Все больные являлись жителями г. Перми (96,5%) или Пермского края (3,5%). Они находились под диспансерным наблюдением урологов поликлиник и регулярно (1 раз в 3 месяца) осматривались ими, при этом осуществлялось обследование по медико-экономическим стандартам (МЭСам) и проводилась стандартная метафилактика МКБ в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями [10].

Регулярность и качество диспансерного наблюдения контролировались нами с ведением картотеки на всех больных, сбором данных проведенных исследований и регистрацией рецидивов МКБ. При наличии показаний больные осматривались нами, им проводились дополнительные исследования, при необходимости осуществлялась госпитализация в стационар, а при рецидивах камня проводилось соответствующее лечение.

В динамике больным выполнялись следующие исследования: общие анализы крови и мочи, проба Де Альмейда-Нечипоренко, рН-метрия мочи, бакпосев мочи, биохимическое исследование крови (определение креатинина, мочевины, белка, альбуминов, мочевой кислоты, кальция, ионизированного кальция, калия, натрия, фосфора, глюкозы и др.), суточная экскреция мочевой кислоты и кальция с мочой стандартными наборами Hospitex Diagnostics, проба Реберга с определением клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину, обзорная и экскреторная урография, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевых путей, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). По показаниям проводились радиоизотопная ренография или динамическая нефросцинтиграфия, определение канальцевой реабсорбции фосфора, исследование паратиреоидина крови радиоиммунологическим методом.

Из 642 больных, которым была проведена ДЛТ, полная дезинтегра-

ция камня наступила у 598 больных, которые перешли на 2-й этап исследования, подписав письменное информированное согласие. Однако в процессе 4-летнего диспансерного наблюдения из исследования были исключены 14 пациентов, сменившие место жительства.

Таким образом, во 2-м этапе исследования участвовали 584 человека. Они были разбиты на 3 группы.

Группу А составили 245 чел., у которых на 1-м этапе был использован канефрон Н за сутки до ДЛТ и 90 суток после ДЛТ, а в дальнейшем (на 2-й, 3-й и 4-й годы наблюдения) они, помимо стандартной метафилактики МКБ, продолжали получать препарат канефрон Н в виде трех 30-дневных курсов в год по 2 драже 3 раза в день. Каждый больной получал таким образом по 540 капсул канефрона Н ежегодно.

Группу В составили 242 чел., у которых ДЛТ проводилось без использования канефрона Н, а в дальнейшем они в течение 4 лет получали стандартную метафилактику МКБ.

Группу С составили 97 чел., которые по различным причинам не смогли регулярно соблюдать назначенную лечащим врачом стандартную метафилактику и дополнительную профилактику канефрон Н. При этом 47 пациентов на 1-м этапе входили в 1-ю группу, а 50 – во 2-ю группу изучаемых. Основная причина, по которой эти пациенты не выполняли рекомендации уролога – нежелание менять диетические предпочтения и образ жизни.

Стандартные схемы метафилактики были основаны на определении состава фрагментов дезинтегрированных камней, которые были исследованы в специальной лаборатории методом инфракрасной спектроскопии на ИК спектрометре Фурье Nicolet iS10 (Thermo Scientific, США) или (реже) стандартным методом определения химического состава в клинической лаборатории больницы. Распределение камней

по химическому составу в 3 группах больных оказалось однородным и не имело различий ( $p>0,05$ ) (табл. 1).

У больных всех групп преобладали кальций-оксалатные камни, на втором месте по частоте были уратные конкременты. Смешанные камни в качестве основной составной части чаще всего содержали также вевеллит и/или мочевую кислоту, нередко наружный слой смешанного конкремента состоял из фосфатов.

При проведении метафилактики мы избегали назначения медикаментозных средств (уралита U, аллопуринола и др.), чтобы объективно оценить действие испытуемого препарата – канефрона Н. В основе стандартной метафилактики лежали диета и прием минеральных вод.

Стандартная метафилактика при кальций-оксалатных камнях заключалась в диете, исключающей продукты, богатые щавелевой кислотой (щавель, салат, бобовые и др.) и ограничивающей потребление молока и молочных продуктов, картофеля, сыра, шоколада; рекомендовались слабоминерализованные минеральные воды (Эссентуки №20).

При уратных камнях ограничивали потребление продуктов, богатых пуринами и способствующих

образованию мочевой кислоты – мясо, субпродукты, рыба; диета была молочно-растительной; рекомендовали щелочные минеральные воды (Славяновская, Смирновская, Эссентуки №4, 17).

При фосфатных камнях диета была преимущественно мясной, ограничивали молоко и молочные продукты, сыры, овощи; рекомендовали минеральную воду Нарзан.

При конкрементах любого состава в стандартную метафилактику входило соблюдение Российских клинических рекомендаций по общей метафилактике: питье 2-3 л. жидкости в сутки, ограничение белков животного происхождения до 1 г/кг/сутки, поддержание нормального индекса массы тела и др. [9]. При смешанных камнях руководствовались только этими общими рекомендациями.

Результаты метафилактики на 2-м этапе оценивали по числу рецидивов МКБ в каждой группе.

Статистическая обработка показателей проводилась с помощью программы Statistica 6.0. При создании базы данных использовался редактор Microsoft Excel. Достоверность различий между показателями в 2-х группах оценивалась по t-критерию Стьюдента, в 3 группах – по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Резуль-

таты исследования признавались достоверными при значении вероятности различия  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### 1. Ранняя метафилактика на первом этапе исследования

Непосредственные результаты применения канефрона Н с целью снижения осложнений ДЛТ были подробно изложены нами ранее [15]. Осветим лишь наиболее важные аспекты, которые касаются ранней метафилактики МКБ в ближайшие месяцы после ДЛТ.

Канефрон Н способствовал более быстрому и полному отхождению из мочевых путей фрагментов разрушенных камней. Уже через 5 суток после ДЛТ у 262 (81,9%) больных достигнуто полное освобождение почек и мочевых путей от фрагментов конкрементов, а через 90 суток – у 298 (93,1%) больных, что достоверно ( $p<0,05$ ) отличалось от контрольной группы. Поскольку полная дезинтеграция камней при ДЛТ была достигнута именно у этих 298 больных, налицо факт, что путем применения канефрона Н удалось добиться отхождения осколков камней у всех пациентов с технически успешной литотрипсией.

Быстрая и полная экспульсия фрагментов камней имела большое значение для ранней метафилактики МКБ, ибо оставшиеся фрагменты могли послужить ядром для быстрого образования нового, рецидивного конкремента.

Именно это произошло в группе сравнения, где за 90 суток полная элиминация фрагментов наступила только у 252 (78,3%) больных, а у 48 пациентов дезинтегрированные путем ДЛТ фрагменты так и не отошли из мочевых путей, в большинстве случаев в последующем став ядром для нового камнеобразования.

Более раннее и полное отхождение фрагментов разрушенного камня во многом связано с диуретическим и спазмолитическим эффектами канефрона Н. Суточный диу-

Таблица 1. Распределение больных в группах по химическому составу камней

Состав конкрементов	Группа А		Группа В		Группа С	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кальций-оксалатные (вевеллит и/или вевделлит)	124	50,6	122	50,4	48	49,5
Уратные	49	20,0	47	19,4	17	17,5
Фосфаты кальция (брушит, апатит, витлокит)	11	4,5	13	5,4	4	4,1
Фосфатные инфекционные (струвит, карбонатапатит)	12	4,9	14	5,8	6	6,2
Цистиновые	–	–	1	0,4	1	1,0
Ксантиновые	–	–	–	–	2	2,1
Смешанные	49	20,0	45	18,6	19	19,6
Итого	245	100	242	100	97	100

рез у больных 1-й группы через 5 суток после ДЛТ составил 143% и через 90 суток – 139,1% от исходного уровня и повысился более значительно, чем у больных 2-й группы ( $p<0,01$ ), где использовалась рутинная водная нагрузка.

Другой немаловажный аспект ранней метафилактики – профилактика воспалительного процесса в почке и мочевых путях после ДЛТ. Обструкция мочеточника фрагментами камней и выход микроорганизмов из глубоких слоев разрушенного конкремента в просвет мочевых путей чреват развитием острого пиелонефрита или прогрессированием хронического пиелонефрита, создающими условия для формирования рецидива МКБ вследствие ухудшения почечного кровотока, снижения функции почки, образования слизи и других продуктов воспаления, а также увеличения числа микроорганизмов, которые могут стать матрицей для камнеобразования.

В этом плане канефрон Н оказался ценным средством ранней метафилактики. По сравнению с больными контрольной группы он достоверно ( $p<0,05$ ) сократил обструктивные осложнения с 17,1% до 1,2%, случаи острого пиелонефрита – с 1,2% до 0,3%, а за 5 суток применения после ДЛТ уменьшил лейкоцитирию с 69,3% до 49,1% и бактериурию – с 42,9% до 25,0%. Через 90 суток после ДЛТ, благодаря противовоспалительному и антимикробному эффекту канефрона Н, в 1-й группе среднее число лейкоцитов в

1 мл мочи нормализовалось, а лейкоцитурия сохранилась лишь у 2,5% и бактериурия – у 0,9% больных. Достигнутая у 99,1% больных 1-й группы санация мочевых путей стала важным фактором профилактики раннего рецидива МКБ. В группе сравнения через 90 суток после ДЛТ лейкоцитурия сохранилась у 102 (31,7%) больных, а бактериурия – у 61 (18,9%), резко повышая риск камнеобразования.

Следует отметить и нефропротективное действие канефрона Н. Любая ДЛТ приводит к стрессушибу почечной паренхимы [6,7], при этом Канефрон Н уменьшал неблагоприятные последствия от воздействия ударных волн на почку. В 1-й группе после ДЛТ показатели клубочковой фильтрации, уровня креатинина крови и протеинурии изменялись незначительно, а у пациентов группы сравнения наблюдали более выраженное их отклонение ( $p<0,05$ ).

Ранние истинные рецидивы камней почек и мочеточников после ДЛТ в течение 1-го года наблюдения зафиксированы у 2,8% больных 1-й группы и у 6,5% пациентов 2-й группы, т.е. 90-суточное применение канефрона Н после ДЛТ снизило число ранних рецидивов МКБ в 2,3 раза. При этом все рецидивы в 1-й группе развились в сроки от 6 до 12 месяцев после ДЛТ и, как правило, являлись следствием пренебрежения больными рекомендованной диеты и прекращением влияния уже отмененного канефрона Н.

## 2. Результаты второго этапа исследования

Более объективное представление о частоте рецидивов дает 2-й этап исследования, когда больные после успешной ДЛТ были разделены на группы А, В и С в зависимости от методики и полноты метафилактики.

В таблице 2 представлена частота рецидивов МКБ в отдаленные сроки после ДЛТ в трех группах больных, а в таблице 3 – число рецидивов в зависимости от состава конкрементов.

Рецидивные камни за 4 года наблюдения образовались у 75 (12,8%) больных, подвергнутых ДЛТ. Чаще всего (у 30,9±4,6% больных, доверительный интервал (ДИ) 26,3-35,5) конкременты рецидивировали в группе С, где больные не выполняли рекомендации врача по диете и общему режиму и продолжали жить обычной жизнью. В группе В при соблюдении стандартных мер метафилактики частота рецидивов составила 12,4±2,1% (ДИ 10,3-14,5). Добавление к стандартной метафилактике растительного лекарственного средства канефрон Н в виде трех 30-дневных курсов ежегодно позволило еще больше снизить число рецидивов, которые встретились лишь у 15 (6,1±1,5%, ДИ 4,6-7,6) больных группы А.

При статистическом анализе с использованием критерия  $\chi^2$  установлено, что частота рецидивов МКБ в группе С достоверно ( $p<0,001$ ) выше, чем в двух других группах, а в группе А рецидивы МКБ

Таблица 2. Частота рецидивов уролитиаза в трех группах наблюдения

Сроки наблюдения после ДЛТ	Группа А n=245			Группа В n=242			Группа С n=97		
	Рецидивов за год		Накопленный % рецидивов	Рецидивов за год		Накопленный % рецидивов	Рецидивов за год		Накопленный % рецидивов
	Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%	
До 1 года	1	0,4	0,4	6	2,5	2,5	9	17,5	9,3
От 1 до 2 лет	4	1,6	2,0	8	3,3	5,8	7	4,1	7,2
От 2 до 3 лет	4	1,6	3,6	7	2,9	8,7	6	6,2	6,2
От 3 до 4 лет	6	2,5	6,1	9	3,7	12,4	8	1,0	8,2
Итого	15	6,1	6,1	30	12,4	12,4	30	100	30,9

встретились достоверно ( $p < 0,05$ ) реже, чем в группе В.

Что касается состава конкрементов, то чаще всего рецидив возникал у больных с инфекционными (34,4% больных) и фосфатными (28,6%) камнями, реже со смешанными (15,0%) и еще реже – с кальций-оксалатными и уратными кам-

нями (табл. 3). Выводы по цистиновым и ксантиновым камням сделать невозможно ввиду их редкости.

Из 75 рецидивных камней тот же состав, что и первичный камень, имели 58 (77,3%) пациентов. В остальных 17 случаях вместо кальций-оксалатного или уратного камня образовались фосфатные или

смешанные. Фосфатные камни, в том числе инфекционные, всегда рецидивировали в фосфатные или струвитные.

В ходе исследования и проверки известных [15,17] и возникших у нас гипотез антилитогенного действия канефрона Н, мы подтвердили [15,17] или установили 8 наиболее важных механизмов противодействия этого фитопрепарата процессу формирования мочевых камней (табл. 4). При этом в группе А, исследования выполнены в конце очередного месячного курса приема канефрона Н (на фоне стандартной метафилактики) у 105 больных, а в группе В – во время строгого выполнения диетических мероприятий стандартной метафилактики у 102 пациентов. Выявленные механизмы антилитогенного действия канефрона Н будут обсуждены ниже.

Каждый больной группы А в течение 4 лет исследования получил по 2160 капсул препарата канефрон Н. Тем не менее, ни у одного из 245 пациентов не зафиксированы нежелательные явления и осложнения приема препарата. Это свидетельствует о полной безопасности фитопрепарата канефрон Н при длительном применении.

Таблица 3. Частота рецидивов уролитиаза в зависимости от состава камней

Состав камней	Группа А n=245		Группа В n=242		Группа С n=97		Всего	
	Абс.*	%**	Абс.*	%**	Абс.*	%**	Абс.*	%**
Кальций-оксалатные	$\frac{5}{124}$	4,0	$\frac{10}{122}$	8,2	$\frac{12}{48}$	25,0	$\frac{27}{294}$	9,2
Уратные	$\frac{1}{49}$	2,0	$\frac{4}{47}$	8,5	$\frac{4}{17}$	23,5	$\frac{9}{113}$	8,0
Фосфаты кальция	$\frac{3}{11}$	27,3	$\frac{3}{13}$	23,1	$\frac{2}{4}$	50,0	$\frac{8}{28}$	28,6
Фосфатные инфекционные	$\frac{2}{12}$	16,7	$\frac{5}{14}$	35,1	$\frac{4}{6}$	66,7	$\frac{11}{32}$	34,4
Цистиновые	–	–	$\frac{1}{1}$	100	$\frac{1}{1}$	100	$\frac{2}{2}$	100
Ксантиновые	–	–	–	–	$\frac{1}{2}$	50,0	$\frac{1}{2}$	50,0
Смешанные	$\frac{4}{49}$	8,2	$\frac{4}{75}$	15,6	$\frac{6}{19}$	31,6	$\frac{17}{113}$	15,0
Итого	15	6,1	30	12,4	30	30,9	75	12,8

\* В числителе – число рецидивов, в знаменателе – число больных с такими камнями;

\*\* % рецидивов от числа камней такого состава в группе

Таблица 4. Сравнительная оценка показателей, характеризующих наличие и выраженность механизмов, препятствующих формированию камня в группах А и В ( $M \pm m$ )

Исследуемые показатели	Группа А n=105	Группа В n=102	Уровень значимости, р
Клубочковая фильтрация, мл/мин	84,0 ± 3,2	73,2 ± 3,5	< 0,05
Суточный диурез, мл	1988 ± 80	1790 ± 65	< 0,05
Число больных с лейкоцитурией	9 (8,6 ± 2,7%)	22 (21,6 ± 4,0%)	< 0,01
Число больных с бактериурией	3 (2,9 ± 1,6%)	14 (13,7 ± 3,4%)	< 0,01
рН мочи	6,4 ± 0,3	5,9 ± 0,3	> 0,05
Число больных с рН в пределах 6,2-6,8	101 (96,2 ± 1,9%)	65 (63,7 ± 4,8%)	< 0,001
Число больных с нормализацией уровня кальция мочи после исходной гиперкальциурии	24 (22,9 ± 4,1%)	10 (9,8 ± 2,9%)	< 0,001
Число больных с нормализацией уровня мочевой кислоты крови после исходной гиперурикемии	26 (24,8 ± 4,2%)	9 (8,8 ± 2,8%)	< 0,01
Число больных с нормализацией уровня мочевой кислоты в моче после исходной гиперурикозурии	25 (23,8 ± 4,1%)	8 (7,8 ± 2,6%)	< 0,01

## ОБСУЖДЕНИЕ

Успех метафилактики МКБ закладывается в раннем послеоперационном периоде. Метафилактика должна осуществляться с первого часа после ДЛТ! Ведь фрагменты разрушенного камня, многие тысячи микролитов, а также мельчайшие сгустки крови, микрофрагменты ушибленной почечной ткани, детрит, слизь и другие продукты воспаления, колонии и биопленки бактерий, белковые массы могут стать матрицей или зародышем кристаллизации и привести к формированию нового камня.

В этом плане канефрон Н является эффективным средством ранней метафилактики, что и продемонстрировало настоящее исследование. На рисунке 1 представлен

механизм влияния канефрона Н на результаты ДЛТ и раннюю метафилактику МКБ.

Второй (основной) этап метафилактики невозможен без исследования состава камней. Знание минералогического состава конкремента является краеугольным камнем любых метафилактических мероприятий.

Использование разработанных отечественными учеными стандартных схем метафилактики отдельно для кальций-оксалатных, уратных и фосфатных камней [8,12-14], полностью оправдало себя и показало высокую эффективность на территории Пермского края, который является эндемичной зоной уролитиаза. В отличие от контрольной группы С больные группы В, где ис-

пользовались указанные стандартные схемы диетических мероприятий и приема минеральных вод, имели значительно меньшее число рецидивов МКБ (12,4% против 30,9 % в группе С).

Проведенное исследование убедительно доказало, что метод ДЛТ, позволяющий на высоком техническом уровне эффективно дезинтегрировать камень, сам по себе, без применения медикаментозных средств, обеспечивающих быструю и полную элиминацию осколков, и при игнорировании методов метафилактики, кардинально не может решить проблему МКБ, ибо за 4 года после литотрипсии у 30,9% больных (группа С) формируется новый камень!

Вот почему необходимы поиск

и разработка новых способов, схем и средств метафилактики МКБ.

В этом плане изученный нами фитопрепарат канефрон Н заслуживает внимания, как высокоэффективное и безопасное лекарственное средство метафилактики МКБ.

Еще в 2012 г. Ю.Г. Аляев и соавт. убедились в высокой эффективности и безопасности канефрона Н, назначаемого после ДЛТ [15]. Препарат обеспечивал быстрое отхождение фрагментов конкрементов. Изучение на 57 больных канефрона Н как средства ранней метафилактики рецидивного камнеобразования показало, что в течение трех месяцев препарат снижает концентрацию мочевой кислоты в крови и моче, уменьшает гиперкальциурию, повышает pH мочи с 5,2 до

### Канефрон Н

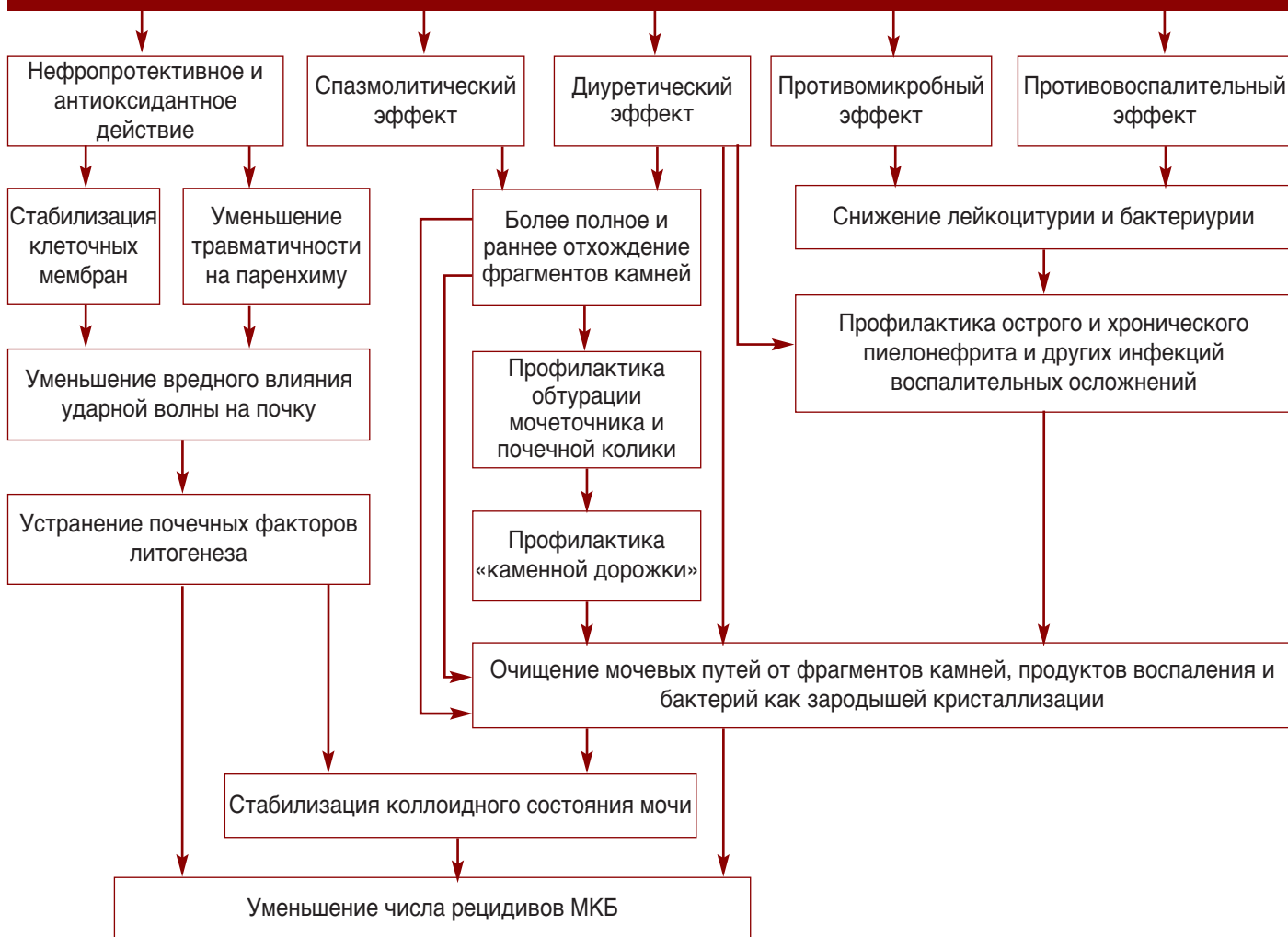


Рис. 1. Механизмы влияния канефрона Н на результаты ДЛТ и раннюю метафилактику МКБ

6,3 и поэтому является весьма перспективным средством для профилактики рецидивов МКБ.

Проведенное нами исследование позволило оценить канефрон Н как средство длительной (4-летней) метафилактики МКБ после ДЛТ на большом числе (245) пациентов с различными видами конкрементов в эндемичном районе МКБ, где имеется высокий риск рецидива заболевания.

Исследование подтвердило высокую эффективность и безопасность канефрона Н как средства многолетней метафилактики рецидивов МКБ после ДЛТ в зоне повышенного риска уrolитиаза. Частота рецидивов МКБ после ДЛТ в группе больных, где в схеме стандартной метафилактики (без использования других медикаментов) применялся канефрон Н в виде трех 30-дневных курсов ежегодно, составила лишь  $6,1 \pm 1,5\%$  и уменьшилась на 50,8% (или в два раза) по сравнению с группой больных, где использовалась стандартная схема метафилактики уrolитиаза.

Наилучшие результаты метафилактики с применением канефрона Н наблюдали у больных с уратными и кальций-оксалатными камнями (соответственно лишь 2,0 и 4,0% рецидивов за 4 года наблюдения). Это особенно ценно, потому что кальций-оксалатные и уратные конкременты встречаются, по нашим данным, у большинства (70,6%) больных уrolитиазом. Канефрон Н уменьшал число рецидивов МКБ (по сравнению с другими группами исследуемых) при смешанных камнях. Не отмечено положительного влияния канефрона Н на снижение числа рецидивов при конкрементах из фосфата кальция. Что касается инфекционных камней из струвита и карбонатапатита, которые рецидивируют очень часто [отмечено снижение числа рецидивов по сравнению с контрольными группами В и С, вероятно вследствие антимикробного эффекта канефрона Н [8,10,14,15,17]. Извест-

но, что в результате обработки смеси струвита и карбонатапатита в течение 14 суток раствором канефрона Н отмечается убыль массы камня на 63% [17]. Такой же положительный эффект *in vitro* отмечен при обработке канефроном Н оксалатных камней, особенно состоящих из ведделлита [17].

В таблице 4 указаны основные механизмы антилитогенного действия канефрона Н. Прежде всего, они связаны с повышением рН мочи (с 4,5-5,5, при которой образовывались уратные камни, и с 5,5-6,0, когда формировались кальций-оксалатные) до уровня  $6,4 \pm 0,3$ . У большинства больных с уратными, кальций-оксалатными и смешанными камнями рН стабилизировалась в диапазоне 6,2-6,8. Известно, что значение рН 6,2-6,4 обеспечивает стабильное коллоидное состояние мочи, когда кристаллы солей не выпадают в осадок [17].

Важными механизмами метафилактики также являлись снижение уровня кальция в суточной моче, уменьшение содержания мочевой кислоты в крови и моче. По данным литературы канефрон Н специфически усиливает выведение с мочой мочевой кислоты [17]. Поскольку для кальций-оксалатного и уратного камнеобразования характерны метаболические расстройства, связанные с гиперкальциемией, гиперурикемией и гиперурикозурией, становится понятно, почему канефрон Н так значительно препятствовал рецидивированию камней именно такого состава.

Антилитогенными свойствами канефрона Н являются также увеличение суточного диуреза, что ценно при профилактике камней любого состава, улучшение функции почек, о чем можно судить по повышению клубочковой фильтрации, а также антимикробное и противовоспалительное действия препарата со снижением бактериурии и лейкоцитурии, что важно для профилактики, в первую очередь, ин-

фекционных камней, но в принципе имеет значение при камнях любого состава, ибо матрицей камня могут стать микроорганизмы, слизь и другие продукты воспаления.

Таким образом, исследование показало, что основными механизмами антилитогенного действия канефрона Н являются: усиление диуреза, улучшение функции почек, санация мочевых путей за счет противовоспалительного и антимикробного эффектов, стабилизация рН мочи в диапазоне 6,2-6,8, устранение гиперкальциемии и снижение содержания мочевой кислоты в крови и моче.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При несоблюдении после ДЛТ мер метафилактики МКБ в течение 4 лет у 30,9% больных формируются рецидивные камни. Метафилактика должна начинаться сразу после ДЛТ. Канефрон Н, способствующий быстрому и полному отхождению фрагментов камней и санации мочевых путей, является эффективным средством ранней метафилактики.

В отдаленные сроки после ДЛТ канефрон Н, назначаемый в виде трех 30-дневных курсов ежегодно на фоне стандартных схем метафилактики, снижает число рецидивов МКБ до уровня 6,1% и на 50,8% повышает эффективность противорецидивных мероприятий. Канефрон Н особенно эффективен в предупреждении кальций-оксалатных и уратных конкрементов, а также уменьшает число рецидивов смешанных и инфекционных камней. При указанных видах конкрементов целесообразно использование канефрона Н в схемах метафилактики.

Длительное применение канефрона Н (по 90 суток ежегодно в течение 4 лет) не имело побочных эффектов и осложнений у всех 245 пациентов и доказало полную безопасность этого лекарственного препарата. ■

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, метафилактика, рецидив камней почек, дистанционная литотрипсия, фитотерапия, канефрон Н.

**Key words:** urolithiasis, metaphylaxis, recurrence of kidney stones, extracorporeal shock wave lithotripsy lithotripsy, phytotherapy, canephron N.

## Резюме:

**Введение.** Мочекаменная болезнь (МКБ) – одно из наиболее распространенных заболеваний в урологии. Заболеваемость МКБ в мире сильно различается: от 1-5% до 13-20%. Дистанционная литотрипсия (ДЛТ) не избавляет больного от болезни, и частота рецидива МКБ после ДЛТ составляет 15-80%.

Цель исследования – оценить эффективность использования фитотерапии растительным лекарственным препаратом канефрон Н в ранней и отдаленной комплексной метафилактике уролитиаза после ДЛТ.

**Материалы и методы.** В проспективное контролируемое исследование включены 642 больных с камнями почек и мочеточников, которым выполнена ДЛТ на аппарате «Dornier Compact Delta II». Полная дезинтеграция конкрементов достигнута у 598 больных, которые на первом этапе исследования были случайным образом распределены в 2 группы. В 1-й группе больные получали канефрон Н по 2 драже 3 раза в день в течение 90 дней, во 2-й группе проводилась только водная нагрузка. Изучены сроки и полнота отхождения фрагментов камней и ближайшие осложнения ДЛТ в аспекте ранней метафилактики рецидива МКБ. На втором этапе исследования в течение 4 лет изучали отдаленные результаты ДЛТ в плане выявления рецидивов МКБ у 584 чел., которые были разделены на три группы. Группу А составили 245 больных, у которых был использован канефрон Н в течение 90 дней после ДЛТ и в дальнейшем они, помимо стандартной метафилактики, получали ежегодно по три 30-дневных курса канефрона Н. Группу В составили 242 чел., которые получали стандартную метафилактику МКБ в зависимости от состава камня. Группу С составили 97 пациентов, отказавшихся от проведения метафилактики.

**Результаты.** На первом этапе исследования лучшие результаты получены в 1 группе, где использование после ДЛТ канефрона Н позволило добиться быстрого и полного отхождения фрагментов дезинтегрированных камней, а также снизить число осложнений, и у большинства больных санировать мочевые пути. На втором этапе худшие результаты получены в группе С, где в течение 4 лет у 30,9% больных образовались рецидивные камни. В группе В рецидивы зафиксированы у 12,4% пациентов. Наилучшие результаты достигнуты в группе А, где рецидивы МКБ отмечены лишь у 6,1% ( $p < 0,05$ ). Канефрон Н был особенно эффективен в предупреждении кальций-оксалатных и уратных камней, а также уменьшал число рецидивов смешанных и инфицированных камней. Выявлены основные механизмы метафилактики МКБ канефроном Н: увеличение диуреза, улучшение функции почек, санация мочевых путей, стабилизация рН мочи в диапазоне 6,2-6,8, устранение гиперкальциурии, снижение содержания мочевой кислоты в крови и моче.

**Заключение.** Включение в стандартную схему метафилактики после ДЛТ ежегодных профилактических курсов канефрона Н на 50,8% снижает риск рецидивирования конкрементов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Summary:

### The role of phytotherapy in metaphylaxis of urolithiasis after extracorporeal lithotripsy

M.I. Davidov, A.M. Igoshev

**Introduction.** Urolithiasis is one of the most common diseases in urology. The percentage of incidence varies greatly in the world: from 1-5% to 13-20%. Extracorporeal lithotripsy (EL) does not cure the disease and the frequency of kidney stone recurrence reaches 15-80%.

The aim of our study was to assess the efficacy of the phyto-drug Canephron N use in the early and long-term complex metaphylaxis of urolithiasis after EL.

**Materials and methods.** The prospective study comprised 642 patients with kidney and ureteral stones, which underwent EL on the «Dornier Compact Delta II». Complete calculus disintegration was achieved in 598 patients, who were randomly divided into 2 groups at the first stage of the study. In the first group, patients received 2 tablets of Canephron N 3 times a day for 90 days; in the second group, only water load test was performed. The timescale and completeness of the stone fragments discharge and the immediate complications of the EL as regards early metaphylaxis of urolithiasis recurrence were studied. At the second stage of the research, the long-term results of EL were investigated for 4 years to detect kidney stone recurrence in 584 patients, which were divided into three groups. Group A consisted of 245 patients, who took Canephron N for 90 days after EL and then got three 30-day courses of that drug each year in addition to standard metaphylactics. Group B comprised 242 people who received standard urolithiasis metaphylaxis depending on the stone composition. Group C consisted of 97 patients who refused to take metaphylaxis.

**Results.** At the first stage of the study, the best results were obtained in group 1, where the use of Canephron N after EL allowed achieving the rapid and complete removal of disintegrated stones fragments as well as reduction in numbers of complications and urinary tract rehabilitation in most patients. At the second stage, the worst results were obtained in group C, where 30.9% of patients had recurrent kidney stones within 4 years. In group B, recurrences were recorded in 12.4% of patients. The best results were achieved in group A, where kidney stone recurrences were observed only in 6.1% of cases ( $p < 0.05$ ). Canephron N was particularly effective in preventing calcium oxalate and uric acid stones, and also reduced the number of mixed and infected stones recurrences. The main mechanisms of urolithiasis metaphylaxis with Canephron N were revealed: the increase in diuresis, the improvement of kidney function, the urinary tract rehabilitation, the urine pH stabilization in the range of 6.2-6.8, the elimination of hypercalciuria, the uric acid reduction in the blood and urine.

**Conclusion.** The introduction of Canephron N annual preventive courses in the standard metaphylactic treatment programme after EL reduces the risk of calculus recurrence by 50.8%.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;(2):10-17.
2. Ramello A, Vitale C, Marangella D. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol* 2000;13(Suppl. 3):45-50.
3. Fisang C, Anding R, Müller SC, Latz S, Laube N. Urolithiasis an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(6):83-91. doi: 10.3238/arztebl.2015.0083.
4. Knoll T. Epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology of urolithiasis. *Eur Urol* 2010;9(12): 802-806. doi: 10.1016/j.eursup.2010.11.006.
5. Яровой С.К., Голованов С.А., Хазиахметова М.Р., Джалилов О.В. Непролитиаз на фоне сахарного диабета 2 типа: современные представления об особенностях камнеобразования и влиянии сахароснижающей терапии на литогенез. *Урология* 2017;(3):92-97. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.3.92-97>.
6. Miller N.L., Lingeman J.E. Management of kidney stones. *BMJ*. 2007; 334 (7591): 468-472.
7. Бешлиев Д.А. Опасности, ошибки, осложнения дистанционной литотрипсии. Их лечение и профилактика: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М.; 2003. 45с.
8. Яненко Э.К., Константинова О.В. Современный взгляд на лечение больных мочекаменной болезнью. *Урология* 2009;(5):61-66.
9. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калинин Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагно-
10. стике и лечении мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(3):19-24.
11. Руденко В.И., Семенякин И.В., Малхасян В.А., Гаджиев Н.К. Мочекаменная болезнь: Российские клинические рекомендации. *Урология* 2017;(2, Приложение):30-63.
12. Türk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M., Knoll T. EAU Guidelines on Urolithiasis. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urolithiasis-2016-1.pdf>
13. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Саенко В.С. Метафилактика мочекаменной болезни. М.: ЭКСМО; 2007. 224с.
14. Константинова О.В. Прогнозирование и принципы профилактики мочекаменной болезни: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М.; 1999. 40 с.
15. Перепанова Т.С., Голованов С.А., Меринов Д.С., Арустамов Л.Д., Раджабов У.А. Метафилактика инфекционных камней почек после перкутанной нефролитотрипсии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(4):96-99.
16. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Саенко В.С., Дзеранов Н.К., Амосов А.В. Растительный препарат канефрон Н в лечении больных мочекаменной болезнью. *Урология* 2012;(6):22-25.
17. Давидов М.И., Игошев А.М. Влияние растительного препарата Канефрон Н на результаты дистанционной ударно-волновой литотрипсии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(3):82-86.
18. Амосов А.В., Аляев Ю.Г., Саенко В.С. Растительный лекарственный препарат канефрон Н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни. *Урология* 2010;(5):65-71.

## REFERENCES (1, 5, 7, 8-10, 12-17)

1. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G., Solntseva T.V., Komarova V.A. Analiz uronefrologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossiyskoy Federatsii. [Analysis of uronephrological morbidity and mortality in the Russian Federation]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2013;(2):10-17. (In Russian)
5. Yarovoi S.K., Golovanov S.A., Khaziakhmetova M.R., Dzhaliilov O.V. Nefrolitiaz na fone saharnogo diabeta 2 tipa: sovremennyye predstavleniya ob osobennostyah kamneobrazovaniya i vliyaniy saharosnizhayushey terapii na litogenez. [Nephrolithiasis coexisting with type 2 diabetes: current concept of the features of stone formation and the effects of hypoglycemic therapy on lithogenesis.] *Urologiia* 2017;(3):92-97. (In Russian)
7. Beshliev D.A. Opasnosti, oshibki, oslozhneniya distantsionnoy litotripsii. Ih lechenie i profilaktika. [Risks, errors, complications of lithotripsy. Their treatment and prevention]. *Dr Med Sci* [thesis]. M.; 2003. 45 p. (In Russian)
8. Yanenko E.K., Konstantinova O.V. Sovremennyy vzglyad na lechenie bolnykh mochekamennoy boleznью. [Modern view on the treatment of patients with urolithiasis]. *Urologiya* 2009;(5):61-66. (In Russian)
9. Yanenko E.K., Merinov D.S., Konstantinova O.V., Epishov V.A., Kalinichenko D.N. Sovremennyye tendentsii v epidemiologii, diagnostike i lechenii mochekamennoy boleznii. [Current trends in the epidemiology, diagnosis and treatment of urolithiasis]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2012; 3: 19-24. (In Russian)
10. Rudenko V.I., Semenyakin I.V., Malkhasyan V.A., Gadzhiev N.K. Mochekamennaya bolezn: Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. [Urolithiasis. Russian clinical Guidelines]. *Urologiia*. 2017; 2: 30-63. (In Russian)
12. Alyaev Yu.G., Amosov A.V., Saenko V.S. Metafilaktika mochekamennoy boleznii. [Metaphylaxis of urolithiasis]. M.: EKSMO; 2007. 224 p. (In Russian)
13. Konstantinova O.V. Prognozirovaniye i printsipy profilaktiki mochekamennoy boleznii. [Prediction and principles of prevention of urolithiasis]. *Dr Med Sci* [thesis]. M.; 1999. 40 p. (In Russian)
14. Perepanova T.S., Golovanov S.A., Merinov D.S., Arustamov L.D., Radzhabov U.A. Metafilaktika infektsionnykh kamney pochek posle perkutannoy nefrolitotripsii. [Metaphylaxis of infectious kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2016; 4: 96-99. (In Russian)
15. Alyaev Yu. G., Rudenko V.I., Saenko V.S., Dzeranov N.K., Amosov A.V. Rastitelnyy preparat kanefron N v lechenii bolnykh mochekamennoy boleznью. [Herbal preparation Canephron N in the treatment of patients with urolithiasis]. *Urologiia* 2012;( 6): 22-25. (In Russian)
16. Davidov M.I., Igoshev A.M. Vliyaniye rastitel'nogo preparata Kanefron N na rezultaty distantsionnoy udarno-volnovoy litotripsii. [Effect of the phyto compound Canephron N on the efficacy of the extracorporeal shock-wave lithotripsy]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015; 3: 82-86. (In Russian)
17. Amosov A.V., Alyaev Yu.G., Saenko V.S. Rastitelnyy lekarstvennyy preparat kanefron N v posleoperatsionnoy metafilaktike mochekamennoy boleznii. [Herbal drug canephron H in postoperative metaphylaxis of urolithiasis]. *Urologiia* 2010; 5:65-71 (In Russian)