

Кислотно-основное состояние (рН) мочи: механизм регуляции и его роль в метафилактике мочекаменной болезни

© Нариман К. Гаджиев¹, Виталий А. Гелиг¹, Анна В. Кутина²,
Иван А. Горгоцкий¹, Анатолий И. Карпищенко³, Дмитрий С. Горелов⁴,
Игорь В. Семенякин⁵, Александр Н. Закуцкий⁶, Олег В. Кулешов¹,
Дмитрий Д. Шкарупа¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» — Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова

199034, Россия, г. Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154

² ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук»

194223, Россия, г. Санкт-Петербург, проспект Тореза, д. 44

³ СПб ГБУЗ Медицинский информационно-аналитический центр

198095, Россия, Санкт-Петербург, ул. Шкапина, д. 30

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁵ Клинико-диагностический центр МЕДСИ

123242, Россия, г. Москва, ул. Красная Пресня, д. 16.

⁶ Многопрофильная клиника Основа

197227, Россия, г. Санкт-Петербург, Серебристый бульвар, д. 20

Аннотация

Мочекаменная болезнь является распространённым многофакторным заболеванием, отличающимся высокой частотой рецидивирования. Данный обзор посвящён кислотно-основному состоянию (рН) мочи как одному из основных факторов, определяющим её литогенные свойства. Показатель рН оказывает влияние на экскрецию литогенных веществ и ингибиторов камнеобразования, растворимость и кристаллизацию участвующих в камнеобразовании веществ. Растворимость мочевой кислоты в моче существенно снижается при рН ниже 5,5. Это объясняет высокую встречаемость мочекислых конкрементов у пациентов с метаболическим синдромом. Свойственная им инсулинорезистентность приводит к снижению экскреции ионов аммония в проксимальными канальцах, приводя к стойкой ацидофикации мочи. К изменениям системного или локального рН чувствительна активность многих транспортных процессов, участвующих в обработке кальция, цитратов и фосфатов. Остаются противоречивыми данные о влиянии рН на растворимость оксалата кальция. Вместе с тем не вызывает сомнений определяющая роль рН мочи в экскреции цитрата — важнейшего ингибитора камнеобразования. Щелочной рН способствует образованию конкрементов, содержащих фосфаты кальция. В условиях постоянно повышенного рН мочи у пациентов с персистирующей уреазопро-дуцирующей инфекцией мочевыводящих путей происходит быстрый рост «инфекционных» конкрементов. В обзоре обобщена информация о причинах снижения и повышения рН мочи, а также о возможностях медикаментозных и немедикаментозных способов модификации рН мочи при проведении профилактики рецидивирования камнеобразования.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; камни в почках; рН мочи; цитрат; метафилактика; литолиз
Аббревиатуры: кислотно-основное состояние (КОС); мочекаменная болезнь (МКБ); почечный канальцевый ацидоз (ПКА); потенциальная кислотная нагрузка на почки — potential renal acid load (PRAL)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** Н.К. Гаджиев — концепция и разработка дизайна исследования, научное руководство, написание текста рукописи, научное редактирование; В.А. Гелиг — разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание текста рукописи; А.В. Кутина — разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание текста рукописи; И.А. Горгоцкий — обзор литературы, написание текста рукописи; А.И. Карпищенко — научное руководство, критический обзор, научное редактирование; Д.С. Горелов — написание текста рукописи, критический обзор, софтверная поддержка; И.В. Семенякин — написание текста рукописи, софтверная поддержка; Д.Д. Шкарупа — на-

учное руководство, написание текста рукописи; А.Н. Закуцкий — научное руководство; написание текста рукописи, софтверная поддержка; О.В. Кулешов — написание текста рукописи, научное редактирование.

✉ **Корреспондирующий автор:** Виталий Аркадьевич Гелиг; e-mail: vgelig@yandex.ru

Поступила в редакцию: 09.09.2022. **Принята к публикации:** 08.11.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Гаджиев Н.К., Гелиг В.А., Кутина А.В., Горгоцкий И.А., Карпищенко А.И., Горелов Д.С., Семенякин И.В., Закуцкий А.Н., Кулешов О.В., Шкарупа Д.Д. Кислотно-основное состояние (рН) мочи: механизм регуляции и его роль в метафилактике мочекаменной болезни. *Вестник урологии*. 2022;10(4):120-140. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-120-140.

Urinary pH: its regulation and relevance in urolithiasis metaphylaxis

© Nariman K. Gadzhiev¹, Vitalii A. Gelig¹, Anna V. Kutina², Ivan A. Gorgotsky¹, Anatoly I. Karpishchenko³, Dmitry S. Gorelov⁴, Igor V. Semenyakin⁵, Alexander N. Zakutsky⁶, Oleg V. Kuleshov⁷, Dmitry D. Shkarupa¹

¹ St. Petersburg State University – Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies
154 Fontanka River Emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry — the Russian Academy of Science
44 Torese Ave., St. Petersburg, 194223, Russian Federation

³ St. Petersburg State Medical Institution «Medical Information and Analytical Center»
30 Shkapina St., St. Petersburg, 198095, Russian Federation

⁴ Pavlov First St. Petersburg State Medical University
6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

⁵ MEDSI Clinical and Diagnostic Centre
16 Krasnaya Presnya St., Moscow, 123242, Russian Federation

⁶ Multidisciplinary Clinic OsNova
20 Serebristy Blvd., St. Petersburg, 197227, Russian Federation

Abstract

Urolithiasis is a common multifactorial disease characterized by a high recurrence rate. This review is devoted to the urine pH as one of the main factors determining its lithogenic properties. It affects the excretion of lithogenic substances and stone formation inhibitors, the solubility, and the crystallization of substances involved in stone formation. The urine pH significantly affects the solubility of uric acid in urine, which decreases at a pH < 5.5. This explains the high incidence of uric acid concretions in patients with metabolic syndrome. Their insulin resistance leads to a decrease in the excretion of ammonium ions in the proximal tubules, leading to persistent urine acidification. The activity of many transport processes involved in the processing of calcium, citrates and phosphates is sensitive to changes in systemic or local pH. The data on the effect of urine pH on the solubility of calcium oxalate remain contradictory. At the same time, there is no doubt about the determining role of urine pH in the excretion of citrate, the most important stone formation inhibitor. The alkaline urine pH promotes the formation of concretions containing calcium phosphates. In conditions of constantly elevated urine pH in patients with persistent urease-producing urinary tract infection, a rapid growth of «infectious» concretions occurs. The review summarizes information on the causes of the decrease and increase in the urine pH, as well as the possibilities of medicinal and non-medicinal methods of modifying the urine pH during the prevention of stone formation recurrence.

Keywords: urolithiasis; kidney stones; urine pH; citrate; metaphylaxis; litholysis

Abbreviations: acid-base state (ABS); potential renal acid load (PRAL); urolithiasis (UL); renal tubular acidosis (RTA)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest. **Authors' contribution:** N.K. Gadzhiev — research concept, study design development, drafting the manuscript, scientific guidance, scientific editing; V.A. Gelig — study design development, drafting the manuscript, literature review; A.V. Kutina — study design development, drafting the manuscript, literature review; I.A. Gorgotsky — literature review, drafting the manuscript; A.I. Karpishchenko — scientific editing, critical review, scientific guidance; D.S. Gorelov — drafting the manuscript, software support; I.V. Semenyakin — drafting the manuscript, software support; D.D. Shkarupa — drafting the manuscript, scientific guidance; A.N. Zakutsky — drafting the manuscript, software support, scientific guidance; O.V. Kuleshov — drafting the manuscript, scientific editing

✉ **Corresponding author:** Vitalii Arkadyevich Gelig; e-mail: vgelig@yandex.ru

Received: 09/09/2022. **Accepted:** 11/08/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Gadzhiev N.K., Gelig V.A., Kutina A.V., Gorgotsky I.A., Karpishchenko A.I., Gorelov D.S., Semenyakin I.V., Zakutsky A.N., Kuleshov O.V., Shkarupa D.D. Urinary pH: its regulation and relevance in urolithiasis metaphylaxis. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):120-140 (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-120-140.

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) является широко распространённой урологической патологией, занимающей второе место в структуре всех урологических заболеваний после неспецифических воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей. Её встречаемость составляет не менее 3,0% среди трудоспособного населения в возрасте от 20 до 40 лет, а к 70-летнему возрасту она обнаруживается у каждого восьмого [1]. Распространённость МКБ в разных странах колеблется от 3,5 до 9,6%, при этом в экономически развитых странах отмечается её неуклонный рост. В странах Западной Европы её распространённость достигает 5,0 – 14,0%, в Великобритании и США — 7,0 – 15,0% [2]. В России наблюдаются те же тенденции. В период с 2005 по 2019 год заболеваемость МКБ увеличилась на 16,2%, а встречаемость достигла 35,4%. Анализ полученных эпидемиологических данных показал прямую корреляцию между увеличением случаев МКБ и ростом количества случаев диабета, ожирения, а также увеличением потребления мясных продуктов. Подтверждением влияния этих факторов на прирост заболеваемости является отсутствие увеличения заболеваемости среди детей на протяжении всего анализируемого периода [3].

Отличительной чертой МКБ является высокая частота её рецидивирования. Согласно номограмме риска рецидивного камнеобразования ROKS (Recurrence of Kidney Stone), в основе которой лежит анализ историй болезни более 4-х тысяч пациентов, частота рецидивирования МКБ достигает 11%, 20%, 31% и 39% в течение 2-х, 5-ти, 10-ти и 15-ти лет, соответственно [4]. По другим данным, при отсутствии адекватной профилактики риск возникновения рецидива и повторного оперативного лечения достигает 25 – 50% в течение ближайших 5-ти лет и 60 – 75% в течение 10-ти лет после удаления камня [5]. Это определяет высокую актуальность проведения адекватной метафилактики, профилактики рецидива камнеобразования после удаления конкремента хирургическим путём или его самостоятельного отхождения, эффективность которой может достигать 80% [6] и основывается она прежде всего на понимании механизмов камнеобразования, диагностики и оперативном устранении

литогенных нарушений.

Согласно современным представлениям, уролитиаз является полиэтиологичным заболеванием, а формирование конкремента является результатом нарушения баланса многих литогенных факторов и ингибиторов камнеобразования. К основным литогенным субстанциям относятся ионы кальция, мочевиная кислота, оксалаты, фосфаты, цистин и др. Основными ингибиторами камнеобразования считаются цитрат, ионы магния, неорганический пирофосфат, нефрокальцин, белок Tamm – Horsfall и др.

В значительной степени литогенный потенциал мочи определяется её кислотно-основным состоянием, где концентрацию свободных ионов водорода в среде отражает водородный показатель (pH), который равен отрицательному десятичному логарифму этой концентрации: $pH = -\lg[H^+]$. Он в значительной степени влияет на степень диссоциации основных веществ, участвующих в литогенезе. В норме pH мочи находится в диапазоне от 4,5 до 8,0, преимущественно около 6,0.

В настоящий момент pH мочи признан независимым фактором, влияющим на образование всех видов мочевых конкрементов (рис. 1) [7, 8]. Однако зачастую при проведении метафилактики мочекаменной болезни данному показателю не уделяется должного внимания.

Цель исследования: обобщить имеющиеся данные о формировании pH мочи, его влиянии на камнеобразование, а также клинических аспектах его модификации при проведении метафилактики различных форм мочекаменной болезни.

Алгоритм литературного поиска

Выполнен поиск и анализ зарубежной и отечественной литературы с использованием баз данных SCOPUS/ScienceDirect, PubMed/MEDLINE, eLIBRARY, Google Scholar с 1990 по 2021 год, по ключевым словам: «kidney stones», «urolithiasis», «pH urine». Для выявления дополнительных потенциально релевантных исследований проведён анализ ссылок во включённых источниках.

Результаты

Роль почек в поддержании кислотно-основного равновесия организма. Кислотно-основное состояние (КОС) явля-

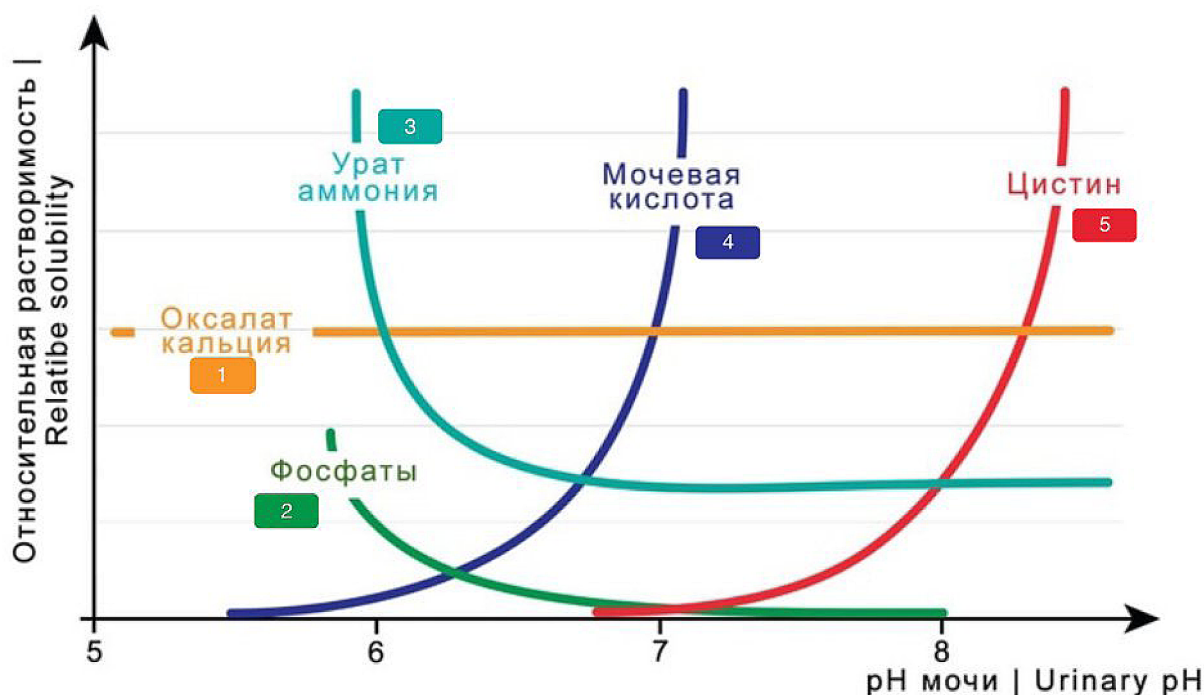


Рисунок 1. Зависимость растворимости в моче литогенных веществ от pH (с изменениями по N. Laube [9])

Figure 1. pH dependence of lithogenic substances solubility in urine (changes according to N. Laube [9]): 1 — calcium oxalate; 2 — phosphates; 3 — ammonium urate; 4 — uric acid; 5 — cystine

ется одним из важнейших компонентов гомеостаза. Например, диапазон допустимых показателей pH крови крайне узок: совместимые с жизнью значения pH крови находятся в пределах от 6,80 до 7,80. Норме соответствует ещё более узкий диапазон pH: 7,35 – 7,45 — для артериальной крови и 7,32 – 7,42 — для венозной. В процессе клеточного метаболизма в организме в сутки образуется 15 моль углекислого газа и минеральных кислот (сульфаты, фосфаты и др.) в количестве приблизительно 1 мЭкв/кг массы тела (60 – 70 мЭкв). Поскольку концентрация свободных ионов водорода в плазме крови составляет около $40 \cdot 10^{-6}$ мЭкв/л, очевидно, что ежедневное накопление даже такого небольшого количества, как 60 – 70 мЭкв ионов водорода, было бы для организма смертельным. Физиологический оптимум концентрации протонов (H⁺) в организме поддерживается за счёт сбалансированной активности функционально единой системы, включающей в себя буферные, биохимические и физиологические процессы.

Основная роль почек в поддержании кислотно-основного равновесия крови состоит в выведении ионов водорода и в вос-

становлении бикарбонатного буфера крови. Регуляция почками КОС базируется на процессах фильтрации, секреции, реабсорбции различных веществ и процессе глюконеогенеза [10].

Физиологические процессы, определяющие pH мочи. В отличие от pH крови, pH мочи не является физиологической константой, и его значения могут варьироваться в широких пределах (от 4,5 до 8,0). Колебания pH мочи в норме могут быть обусловлены циркадианным ритмом, физической нагрузкой, приёмом лекарственных препаратов, приёмами пищи и другим [11].

Одним из ключевых соединений, участвующих в регуляции КОС и оказывающих влияние на pH мочи, является бикарбонат (HCO₃⁻). В нормальных условиях при отсутствии алкалоза бикарбонат практически полностью реабсорбируется из мочи, и выведение его минимальных количеств влияния на pH мочи не оказывает. Он начинает определяться в моче в случае, если его концентрация в плазме крови превышает 28 ммоль/л. Являясь низкомолекулярным соединением, бикарбонат легко фильтруется в почечных клубочках. За сутки гломерулярной фильтрации подвер-

гается 4,0 – 4,5 моль бикарбоната, однако 95% его количества реабсорбируется в канальцах, и только 5% экскретируется с мочой. Реабсорбция бикарбоната происходит в проксимальных канальцах (до 80% его содержания), в толстом восходящем отделе петли Генле и дистальном извитом канальце (16%) и в собирательных трубках (4%).

Реабсорбция бикарбоната в проксимальных канальцах показана на рисунке 2. Бикарбонат, поступивший в просвет канальца в результате клубочковой фильтрации, взаимодействует с протонами, секретируемыми сюда канальцевыми клетками с помощью Na^+/H^+ -обменника (NHE3). В результате образуется угольная кислота, которая под влиянием люминальной карбоангидразы IV типа распадается на воду и углекислый газ, диффузией поступающий внутрь клеток. В цитоплазме клеток угле-

кислый газ взаимодействует с водой при участии карбоангидразы II типа, и формирующаяся угольная кислота диссоциирует на бикарбонат и протон (HCO_3^- и H^+). С помощью Na^+/H^+ -обменника протоны вновь секретируются в просвет канальца, где описанный ранее цикл повторяется, а бикарбонат через Na^+ -зависимые бикарбонатные котранспортеры (семейство NBC) на базолатеральной мембране поступает в интерстиций и по околоканальцевым капиллярам возвращается в системный кровоток.

В обычных условиях в дистальных канальцах большая часть бикарбоната уже реабсорбирована. Механизм реабсорбции бикарбоната в дистальных отделах нефрона и собирательных трубках в целом схож с таковым в проксимальных канальцах, но есть и ряд отличий. Во-первых, вы-



Рисунок 2. Реабсорбция профильтрованного бикарбоната клетками проксимального канальца (А), аммиогенез и продукции нового бикарбоната (В). Пояснение: Верхняя клетка (А) — процесс реабсорбции профильтрованного бикарбоната. Нижняя клетка (В) — процессы аммиогенеза и продукции нового бикарбоната. NHE3 — Na^+/H^+ -обменник, NBCe1 — $\text{Na}^+/\text{бикарбонатный}$ котранспортер, CA II и CA IV — карбоангидраза II типа (цитоплазматическая) и IV типа (люминальная), ЦТК — цикл трикарбоновой кислоты, ПГ — почечная глутаминаза, волнистая стрелка — простая диффузия

Figure 2. Reabsorption of filtered bicarbonate by proximal tubule cells (A), ammoniogenesis and production of new bicarbonate (B). The upper cell (A) — the process of reabsorption of filtered bicarbonate. The lower cell (B) — the processes of ammoniogenesis and the production of new bicarbonate. NHE3 — Na^+/H^+ -exchanger, NBCe1 — $\text{Na}^+/\text{bicarbonate}$ cotransporter, CA II and CA IV — carbonic anhydrase of type II (cytoplasmic) and type IV (luminal), TCA — tricarboxylic acid cycle, RG — renal glutaminase, wavy arrow — simple diffusion

ход бикарбоната через базолатеральную мембрану клеток осуществляется через Cl-/HCO₃⁻-обменник (семейство анионных обменников AE). Во-вторых, отличается механизм секреции протонов: они преимущественно переносятся с помощью первично активного транспорта вакуолярной H⁺-АТФазой (V-АТФаза) и в меньшей степени с помощью K⁺/H⁺-обменника.

Важную роль в образовании максимально кислой мочи играет секреция протонов вставочными клетками А-типа (рис. 3). В проксимальных канальцах концентрация протонов может повышаться только в 3 – 4 раза (рН снижается до 6,7), а в собирательных трубках содержание протонов способно возрасти в 900 раз (при этом рН мочи достигает минимально возможного уровня — 4,5). Несмотря на это, в количественном отношении лишь небольшая часть ионов водорода выделяется с конечной мочой в свободном виде. Выделение основного количества ионов водорода происходит за счёт связывания протонов с буферными системами в просвете канальцев. Наиболее важными бу-

ферными соединениями являются фосфаты и ионы аммония, меньше вклад цитратной и уратной буферных систем.

С клинической точки зрения, важно понимать, какие факторы определяют количество секретируемых канальцами протонов. Определяющую роль играет рН внеклеточных жидкостей, но секреция H⁺ также существенно меняется при снижении объёма циркулирующей крови и колебаниях концентрации калия в крови.

Основной в количественном отношении буферной системой в почечных канальцах является следующая система — аммиак (NH₃) – аммоний (NH₄⁺). Источником ионов аммония служит глутамин, образующийся при метаболизме аминокислот в печени и доставляющийся с током крови к почкам. Аммиогенез происходит главным образом в эпителии проксимальных канальцев (рис. 2), а также толстого восходящего отдела петли Генле и дистальных извитых канальцев нефрона.

В результате гидролиза глутамина под действием ферментов почечной глутаминазы и глутаматдегидрогеназы образует-

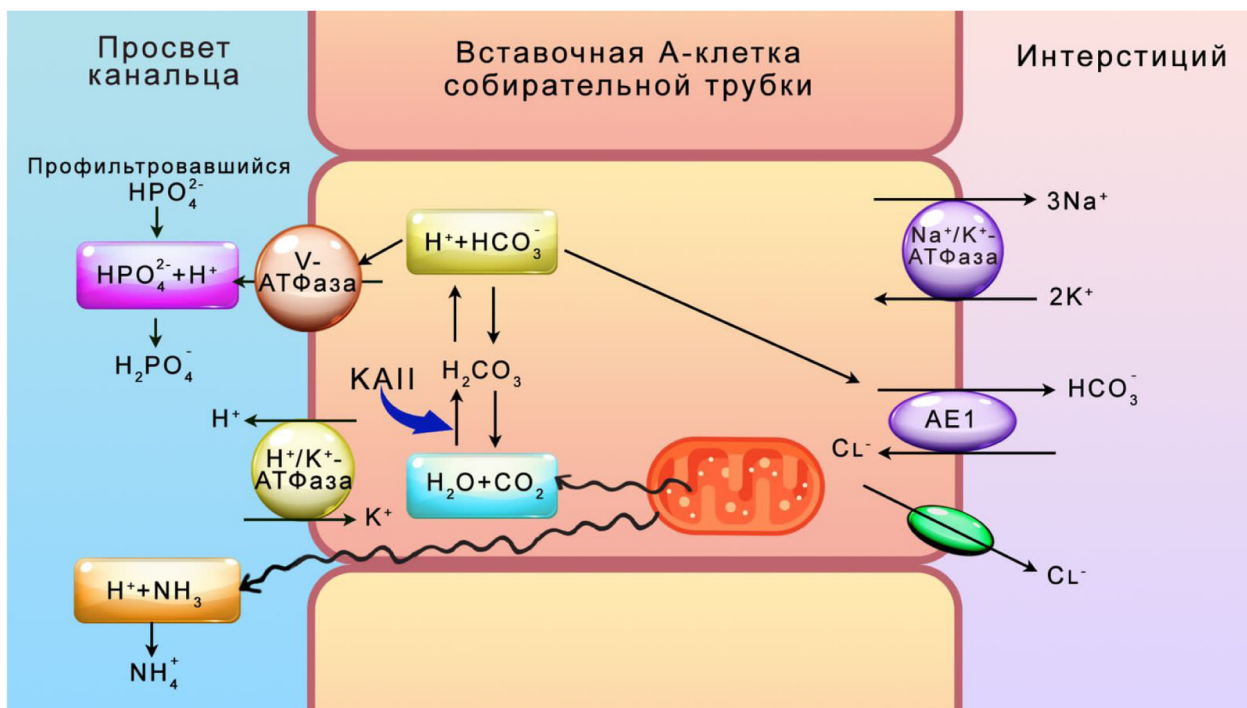


Рисунок 3. Секреция протонов и продукция нового бикарбоната А-клетками собирательных трубок, транспорт фосфатов и фосфатный буфер мочи. Пояснение: V-АТФаза — вакуолярная H⁺-АТФаза, AE1 — бикарбонат-хлоридный обменник

Figure 3. Proton secretion and production of new bicarbonate by A-cells of collecting tubes, transport of phosphates and urine phosphate buffer. V-ATPase — vacuolar H⁺-ATPase, AE1 — chloride-bicarbonate exchanger

ся две молекулы аммиака (NH_3) и альфа-кетоглутарат. Аммиак свободно проходит через билипидный слой мембраны клеток в просвет канальцев, где соединяется с водородом с образованием ионов аммония (NH_4^+). Часть аммиака превращается в NH_4^+ внутриклеточно и выводится в просвет канальца через Na^+/H^+ -обменник. В просвете канальца ионы аммония могут соединяться с анионами (сульфатами, хлоридами, фосфатами) с образованием аммонийных солей, выделяющихся с мочой. По мере дальнейшего метаболизма альфа-кетоглутарата в канальцевых клетках в ходе цикла Кребса или глюконеогенеза образуется две молекулы бикарбоната, которые поступают во внеклеточную жидкость, возмещая бикарбонат, который потребовался для изначальной нейтрализации неорганических кислот. Ионы бикарбоната, образованные в ходе данного процесса, представляют собой вновь синтезированные соединения. Таким образом, почки ежедневно образу-

ют примерно 50 – 100 ммоль «нового» бикарбоната и способны пополнять запасы бикарбонатов во внеклеточной жидкости.

Второй буферной системой является фосфатная буферная система (рис. 3). Значительная часть секретирующихся протонов в просвете канальцев соединяется с гидрофосфат-ионом (HPO_4^{2-}) с образованием дигидрофосфат-иона (H_2PO_4^-). При снижении рН канальцевой жидкости до 5,8 практически весь HPO_4^{2-} переходит в H_2PO_4^- . Главным образом, этот процесс происходит в дистальных отделах нефрона и собирательных трубочках [9]. Количество протонов, выводимых в связанном виде, составляет 10 – 40 мЭкв в сутки.

Снижение рН мочи и влияние на литогенез. Негативное влияние длительного снижения рН мочи < 5,8 (обозначаемого в англоязычной литературе термином «acid arrest») на течение мочекаменной болезни обусловлено повышенной склонностью к кристаллизации мочевой кислоты, по-



Рисунок 4. Клетка проксимального почечного канальца в условиях резистентности к инсулину. Пояснение: NHE3 — Na^+/H^+ -обменник, NBCe1 — $\text{Na}^+/\text{бикарбонатный}$ котранспортер, KA II и KA IV — карбоангидраза II типа (цитоплазматическая) и IV типа (люминальная), ЦТК — цикл трикарбоновой кислоты, ПГ — почечная глутаминаза, волнистая стрелка — простая диффузия, СЖК — свободные жирные кислоты, URAT1 и GLUT9 — переносчики уратов

Figure 4. Proximal renal tubule cell in conditions of insulin resistance. NHE3 — Na^+/H^+ -exchanger, NBCe1 — $\text{Na}^+/\text{bicarbonate}$ cotransporter, CA II and CA IV — carbonic anhydrase of type II (cytoplasmic) and type IV (luminal), TCA cycle — tricarboxylic acid cycle, RG — renal glutaminase, wavy arrow — simple diffusion, FFA — free fatty acids, URAT1 and GLUT9 — urate transporters

вышением интенсивности формирования кристаллов оксалата кальция и снижением экскреции цитрата, ингибирующего камнеобразование [12]. Применительно к патогенезу мочекаменной болезни представляет интерес хронический ацидоз. Ацидотическое состояние признается хроническим при длительности его существования более 5 – 7 дней [13].

Наиболее распространённой причиной длительной стойкой ацидификации мочи является метаболический синдром, составляющими которого являются инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, гипергликемия, дислипидемия и артериальная гипертензия [14]. Снижение pH при инсулинорезистентности объясняется такими процессами, как снижением экскреции ионов аммония и увеличением экскреции протонов и органических кислот [15].

В клетках проксимального почечного канальца в условиях резистентности к инсулину повышается активность Na^+/H^+ переносчика, что приводит к снижению pH в его просвете. Повышается активность субстрата инсулинового рецептора 2 типа IRS-2, что усиливает реабсорбцию бикар-

боната из просвета канальца, ещё больше снижая pH мочи (рис. 4).

В клетках дистального почечного канальца в условиях инсулинорезистентности также наблюдается перегрузка свободными жирными кислотами, увеличивающая внутриклеточное содержание H^+ . Это повышает активность карбоангидразы и увеличивает секрецию H^+ в просвет, тем самым результируя в низкий pH мочи (рис. 5).

Кроме этого, при наличии инсулинорезистентности повышается экскреция мочевой кислоты (вероятно, при глюкозурии ингибируется реабсорбция мочевой кислоты при участии транспортера GLUT9). Таким образом, резистентность к инсулину повышает риск возникновения как мочекислых, так и кальций-оксалатных конкрементов [16]. Метаболический синдром в целом и его отдельные компоненты признаны независимыми факторами камнеобразования [17].

Снижение pH мочи также наблюдается при метаболическом ацидозе — расстройстве кислотно-основного состояния, при котором наблюдаются снижение pH крови, снижение бикарбонатов в крови при

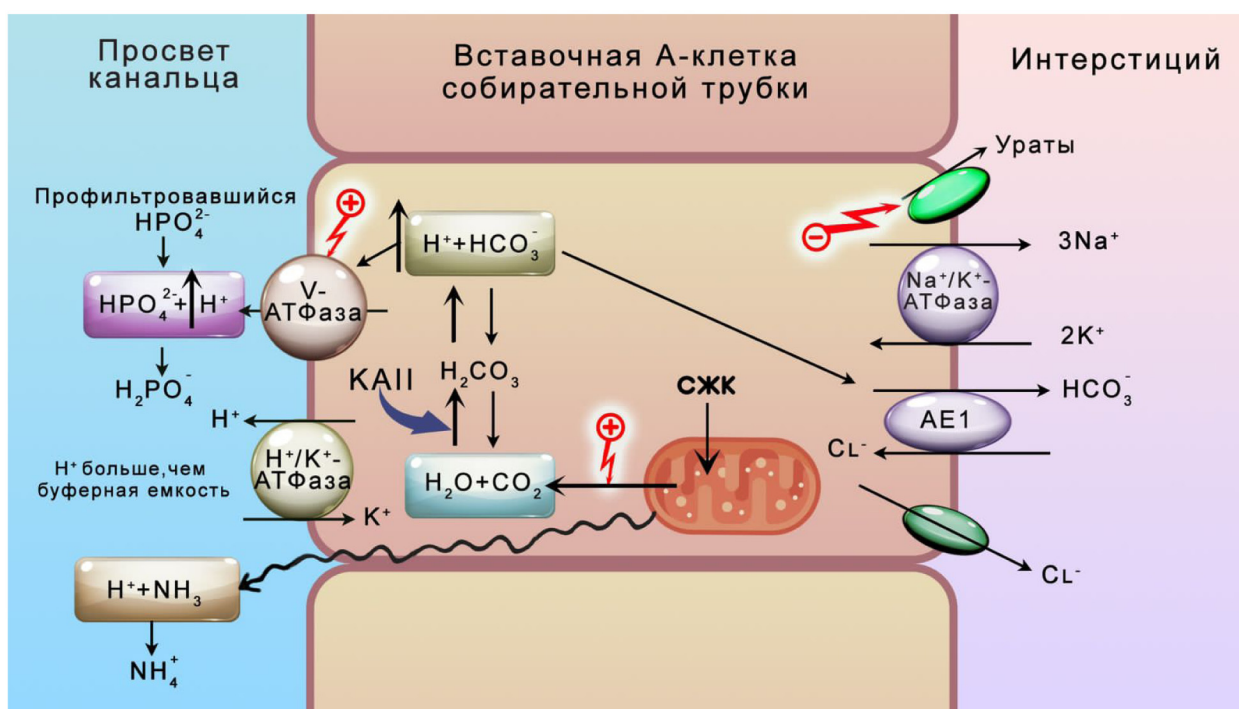


Рисунок 5. Клетка дистального почечного канальца в условиях резистентности к инсулину. Пояснение: V-АТФаза — вакуолярная H^+ -АТФаза, АЕ1 — бикарбонат-хлоридный обменник, НКА — H^+/K^+ -АТФаза

Figure 5. Distal renal tubule cell in conditions of insulin resistance. V-ATPase — vacuolar H^+ -ATPase, AE1 — chloride-bicarbonate exchanger

нормальном или повышенном содержании кислот. С целью компенсации в условиях ацидоза в почках повышается активность ренальной глутаминазы, что усиливает гидролиз глутамин в эпителии почечных канальцев с образованием аммиака. Образующийся аммиак связывает протоны с образованием аммонийных солей, которые экскретируются с мочой.

Метаболический ацидоз также наблюдается у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом, с первичной надпочечниковой недостаточностью, гипоренинемическим гипоальдостеронизмом [18].

Причиной стойкой ацидификации мочи может быть потеря бикарбоната с каловыми массами вследствие хронической диареи, которой страдают пациенты с неспецифическим язвенным колитом, болезнью Crohn, илеостомой, перенесшие резекцию тонкой кишки либо при длительном приёме слабительных [19]. Встречаемость моче-кислых камней у таких пациентов достигает 30%, что на 8 – 10% превышает распространённость моче-кислого нефролитиаза в европейской популяции [20]. Также у данной группы пациентов высока вероятность развития гиперкальциурии, гипероксалурии, гипоцитратурии и снижение суточного диуреза, что значительно повышает литогенный потенциал мочи [18]. Причиной снижения рН мочи также может быть пищевое поведение, при котором в рационе присутствует большое количества белка и жиров животного происхождения при минимальном потреблении продуктов растительного происхождения [21].

Отдельно стоит отметить, что хронический ацидоз у пациентов с хронической болезнью почек, возникающий вследствие снижения активности канальцевого аммиогенеза, снижения канальцевой секреции протонов и нарушения клубочковой элиминации остатков органических кислот не сопровождается снижением рН мочи.

Повышение рН мочи и влияние на литогенез. Выраженное повышение рН мочи наблюдается у пациентов с уреазопро-дуцирующей инфекцией мочевых путей, при почечном канальцевом ацидозе, метаболическом алкалозе, и в меньшей степени — у приверженцев вегетарианской и веганской диет [22]. Персистирующая уреазопро-дуцирующая инфекция мочевых путей является наиболее частой причиной стойкого

повышения рН мочи. Бактериальная уреазы гидролизует мочевины до углекислого газа и аммиака, который подвергается дальнейшему метаболизму с образованием катиона аммония и гидроксида, что приводит к существенному сдвигу рН мочи в щелочную сторону. Ионы аммония соединяются с магнием, фосфатом и водой с образованием магний-аммоний-фосфатных конкрементов (струвита), карбонат анионы соединяются с кальцием и фосфатами с образованием апатитовых конкрементов (гидроксиапатит и карбонатапатит) (рис. 6). Кристаллизация карбонатапатита происходит при рН мочи выше 6,8, струвита — при рН выше 7,2 [23]. Следует также отметить наличие прямого токсичного действия образующейся высокой концентрации аммиака на уроэпителиальные клетки, приводящего к разрушению гликозаминогликанового слоя клеток и облегчению адгезии к ним бактерий [24].

К облигатным уреазопро-дуцирующим бактериям относятся *Proteus spp.*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Corynebacterium urealyticum*, *Ureaplasma urealyticum*.

Proteus spp. вырабатывает уреазу с чрезвычайно высокой активностью и является причиной камнеобразования у более половины пациентов с инфекционным уролитиазом [25]. К факультативным уреазопро-дуцирующим бактериям относятся *Enterobacter gergoviae*, *Klebsiella spp.*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*. Считается, что только 1,4% штаммов *E. coli* обладает уреазопро-дуцирующей способностью [26].

Риск образования кальций-фосфатных и кальций-оксалатных конкрементов существенно выше у пациентов с почечным канальцевым ацидозом (ПКА), отличительной чертой которого является стойкое повышение рН мочи. Это заболевание характеризуется нарушением ацидификации мочи при отсутствии выраженного снижения функции клубочкового аппарата, что приводит к метаболическому ацидозу и стойкой щелочной реакции мочи. ПКА может быть наследственным или приобретённым вследствие рецидивирующего пиелонефрита, обструктивной уропатии, острого канальцевого некроза, саркоидоза, идиопатической гиперкальциурии, первичного гиперпаратиреоза и других заболеваний.

Наибольшее клиническое значение име-

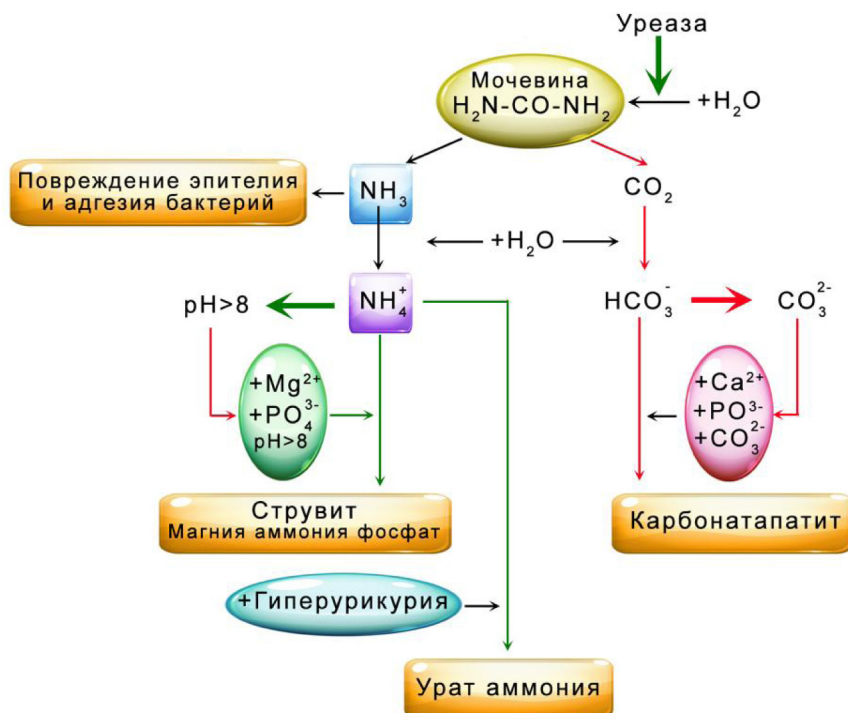


Рисунок 6. Формирование конкрементов из струвитов, карбонатапатита и урата аммония при уреазопродуцирующей инфекции
Figure 6. Formation of struvites, carbonatapatite and ammonium urate stones in urease-producing infection

ет ПКА 1 типа (дистальный), при котором нарушена секреция протонов в дистальных почечных канальцах. Клиническим признаком ПКА являются стойкие показатели pH мочи выше 5,8 при условии, что исключена инфекция мочевыводящих путей.

Для верификации диагноза дистального ПКА в основном проводится нагрузочный кислотный тест с пероральным приёмом аммония хлорида (рис. 7). Суть теста заключается в изучении резерва кислотовыделительной способности почек в условиях аци-

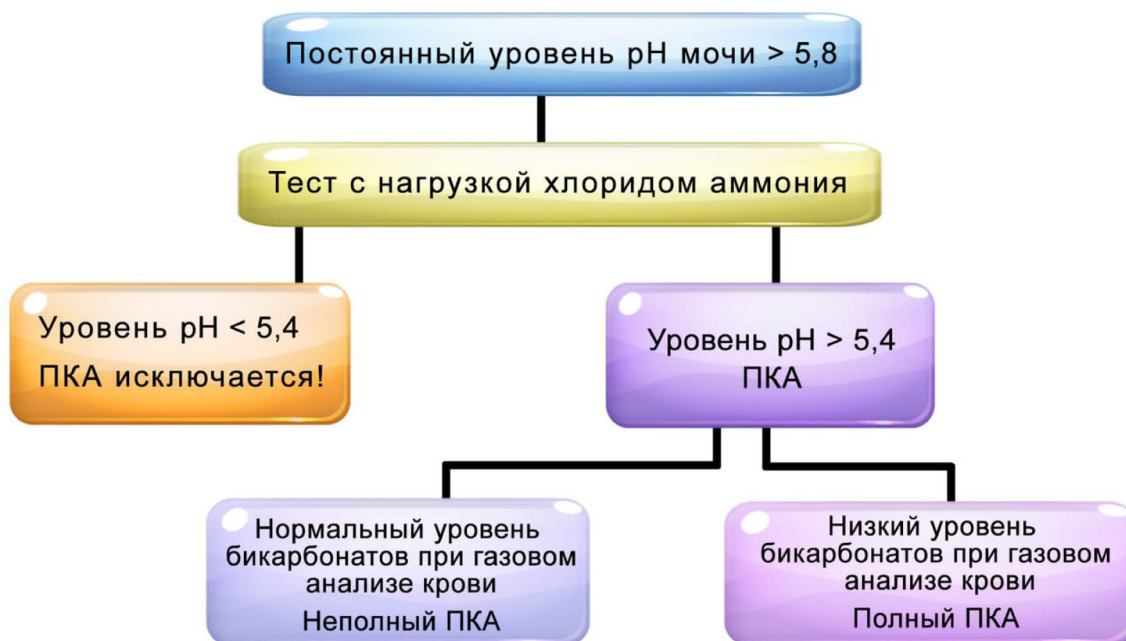


Рисунок 7. Алгоритм диагностики почечного канальцевого ацидоза 1 типа
Figure 7. Diagnostic algorithm of renal tubular acidosis type 1

доза, обусловленного приёмом аммония хлорида. Тест считается положительным, если однократный приём аммония хлорида в дозе 0,1 г/кг массы тела или трёхдневный приём в дозе 0,05 г/кг не снизил pH мочи ниже 5,4. Однако проведение данного теста ограничено тем, что в Российской Федерации аммония хлорид не зарегистрирован в качестве лекарственного препарата.

Альтернативой может быть более доступный в клинической практике фуросемид-флудрокортизоновый тест (FF test). Вечером накануне тестирования пациенту назначается 1 мг флудрокортизона внутрь (желательно на фоне ограничения приема соли менее 1 г/сут в течение 3 дней), а следующим утром парентерально вводится фуросемид в дозе 1 мг/кг с целью создания относительного дефицита натрия. Фуросемид блокирует $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортер в толстом восходящем отделе петли Henle, что увеличивает доставку натрия в собирательные трубочки. Усиленная реабсорбция натрия главными клетками собирательных трубок приводит к возникновению негативного трансэпителиального потенциала, что у здоровых людей должно увеличивать экскрецию ионов калия и водорода с мочой, тем самым снижая pH мочи [27].

Другим механизмом повышения pH мочи могут быть компенсаторные процессы при метаболическом ацидозе, который характеризуется повышением уровня pH крови и увеличением концентрации бикарбоната крови. Причиной ацидоза может быть использование щелочных растворов (например, гидрокарбоната натрия), органических соединений (лактата, цитрата и ацетата) [28].

При длительном респираторном ацидозе компенсаторно увеличивается образование бикарбоната почками. При проведении искусственной вентиляции лёгких в режиме гипервентиляции резко снижается парциальное давление углекислого газа в крови, развивается преходящая гипербикарбонатемия и повышается pH крови (состояние, обозначаемое как постгиперкапнический метаболический ацидоз).

Повышение pH мочи также наблюдается при сильной рвоте вследствие потери протонов и снижения секреции бикарбоната в желудочно-кишечном тракте, однако данные состояния являются преходящими и не влияют на камнеобразование.

Влияние pH мочи на экскрецию цитрата. Уровень pH мочи оказывает прямое влияние на экскрецию цитрата — одного из важнейших ингибиторов камнеобразования. Гипоцитратурия или выделение менее 2,5 ммоль цитрата в сутки являются распространённым литогенным нарушением у пациентов с мочекаменной болезнью [29]. Цитрат образует соединение с кальцием, уменьшая его свободное количество в моче, а также уменьшает преципитацию кристаллов оксалата и фосфата кальция и их агрегацию [30]. Стоит отметить, что практически весь поступающий с пищей цитрат всасывается в желудочно-кишечном тракте, при этом его абсорбция не различается у лиц с камнеобразованием и у здоровых людей [31].

В плазме крови концентрация общего цитрата (преимущественно в виде кальциевых, натриевых и магниевых солей лимонной кислоты) составляет от 0,05 до 0,3 ммоль/л. Большая часть поступившего из желудочно-кишечного тракта цитрата метаболизируется в печени до углекислого газа и воды (в итоге до бикарбоната). Синтез эндогенного цитрата происходит в митохондриях при участии фермента цитрат-синтазы из оксалоацетата и ацетилкофермента А. Синтез цитрата является одним из этапов цикла трикарбоновых кислот (цикл Krebs) — центральной части пути катаболизма большей части органических молекул. Эндогенный цитрат и небольшая часть абсорбированного в желудочно-кишечном тракте цитрата, не подвергаясь катаболизму в печени, поступают в кровотоки и затем подвергаются клубочковой фильтрации. Цитрат свободно фильтруется в клубочках, после чего большая часть профильтрованного цитрата (от 65 до 90%) реабсорбируется с последующим метаболизмом до углекислого газа и воды [32]. С мочой выделяется лишь около 5 – 10% профильтрованного цитрата. Таким образом, концентрация цитрата в моче определяется интенсивностью процессов его реабсорбции, а не фильтрации. Наиболее важным фактором, влияющим на активность процессов реабсорбции цитрата, является pH мочи [33]. Реабсорбция цитрата происходит в проксимальных канальцах нефрона и осуществляется Na -зависимым переносчиком дикарбоксилата (NaDC-1) (рис. 8). Он транспортирует молекулу двух-

валентного цитрата, в то время как в просвете проксимальных канальцев цитрат находится преимущественно в трёхвалентной форме.

Повышение содержания протонов в канальцевой жидкости приводит к переходу цитрата в двухвалентную форму. Даже небольшое снижение pH (с 7,4 до 7,2) в почечных канальцах значительно увеличивает реабсорбцию цитрата с помощью NaDC-1 [34]. Внутриклеточное снижение pH повышает количество NaDC-1 в апикальной мембране, подавляет синтез и стимулирует катаболизм цитрата в эпителии проксимальных почечных канальцев. Фермент АТФ-цитратлиаза активирует окисление цитрата до оксалоацетата и ацетилкофермента А в цитоплазме, а аконитаза катализирует изомеризацию цитрата до изоцитрата в митохондриях. Низкий уровень внутриклеточного цитрата способствует его реабсорбции в клетку из просвета проксимальных канальцев.

Таким образом, при заболеваниях, ассоциированных со снижением pH мочи или снижением pH внутри клеток, снижается и экскреция цитрата с развитием гипоцитратурии. К таким заболеваниям относят

метаболический ацидоз, тубулярный ацидоз, метаболический синдром, хроническую диарею (вследствие потери бикарбонатов) [35].

К гипоцитратурии могут приводить гипокалиемия и внутриклеточный ацидоз на фоне применения тиазидных диуретиков (потому рекомендован приём цитратных смесей на фоне терапии тиазидами), а также скудное поступление цитрата с пищей при полном отказе от употребления фруктов или при потреблении большого количества животного белка.

Влияние pH мочи на активность антибактериальных препаратов. Значение pH среды влияет на активность большинства антибактериальных препаратов. Фторхинолоны, аминогликозиды, макролиды, котримоксазол и фосфомицин максимально активны при щелочном pH, тогда как тетрациклины, нитрофурантоин и многие бета-лактамы проявляют максимальную активность в более кислых условиях. Активность сульфаметоксазола, оксациллина, амоксициллина, ванкомицина, имипенема и клиндамицина не зависит от pH среды. Целесообразно учитывать данные особенности антибактериальных

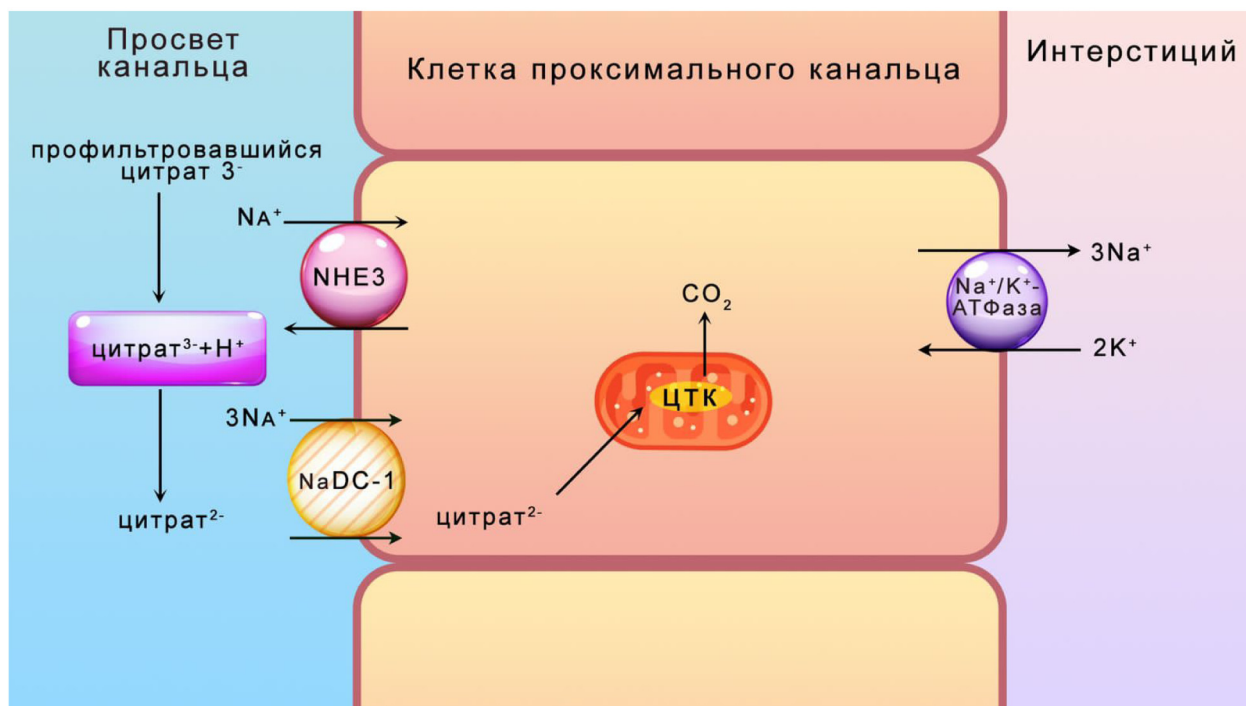


Рисунок 8. Реабсорбция цитрата в проксимальных канальцах. Пояснение: NaDC-1 — натрий-дикарбоксилатный котранспортер

Figure 8. Citrate reabsorption in proximal tubules. NaDC-1 — a sodium dicarboxylate cotransporter

препаратов при выборе протокола терапии для повышения эффективности их использования [36].

Измерение рН мочи в клинической практике. Для понимания исходного статуса и целесообразности проведения модификации рН мочи в качестве инструмента метафилактики необходимо ориентироваться на данные исходной суточной рН-метрии. Европейская ассоциация урологов рекомендует измерять уровень рН в свежесобранной моче 4 раза в день с помощью индикаторных тест-полосок или цифровых рН-метров. Максимальную точность измерения обеспечивают цифровые рН-метры, которые считаются «золотым стандартом» измерения рН мочи [37]. Они позволяют измерять рН с интервалом, равным 0,1, однако имеют ряд недостатков, таких как высокая стоимость и необходимость их периодической калибровки.

Более простым методом определения рН является использование индикаторных тест-полосок. В России доступные в розничной сети индикаторные полоски позволяют измерять рН в пределах от 5,0 до 9,0. Однако у некоторых производителей отсутствуют промежуточные значения в диапазоне между 5,0 и 6,0 и имеется большой шаг измерений в диапазоне от 6,0 до 9,0, равный 0,5, что снижает точность определения и ценность полученных результатов. Более точные результаты измерений могут обеспечивать индикаторные полоски, входящие в комплект упаковки лекарственных препаратов цитратных смесей. Они позволяют определять, в зависимости от производителя, рН в пределах от 5,4 до 7,4 с шагом 0,4 или от 5,6 до 8,0 с шагом 0,3.

Модификация рН мочи с помощью диеты. Пищевой рацион оказывает прямое влияние на рН мочи. Употребление богатой животным белком пищи приводит к ацидификации мочи, а переход на диету со сниженным потреблением животного белка или вегетарианскую сопровождается повышением рН мочи [38].

Степень влияния каждого продукта на рН мочи выражается индексом PRAL (potential renal acid load) — потенциальной кислотной нагрузки на почки. Концепция PRAL была представлена в 1995 году сотрудниками отдела питания и здоровья Научно-исследовательского института детского питания в Дортмунде Thomas Remer

и Friedrich Manz [39]. Она была разработана для практического применения в профилактике рецидивов мочекаменной болезни с помощью диеты или в других областях диетологии. Продукты с положительным PRAL индексом закисляют мочу. PRAL индекс основных продуктов представлен в таблице 1. Для удобства подсчёта можно использовать онлайн-калькуляторы или мобильные приложения, например, «Daily PRAL Calculator» или «PRAL dos alimentos».

Наибольший индекс PRAL имеют продукты с высоким содержанием белка животного происхождения (мясо, рыба, морепродукты, твёрдые сыры). Продукты с отрицательным PRAL индексом (овощи и фрукты), наоборот, повышают рН мочи. Показано, что потребление продуктов с высоким PRAL индексом ассоциировано с увеличением риска образования мочекаменной и кальций-оксалатного уротилиаза. Такая диета сопряжена с повышением экскреции кальция и гипоцитратурией, являющимися основными литогенными нарушениями при формировании кальций-оксалатных конкрементов [40]. Увеличение потребления фруктов и овощей при гипоцитратурии повышает рН мочи и увеличивает суточную экскрецию цитрата, калия и магния, снижая перенасыщение мочи солями мочевой кислоты и оксалата кальция [21]. При вегетарианской диете в сравнении со всеядной диетой ниже риск образования конкрементов из мочевой кислоты [41].

Медикаментозные методы повышения рН мочи. Повышение рН мочи сопряжено с увеличением растворимости мочевой кислоты и цистина, увеличением экскреции мочевого цитрата, поэтому оно считается важным инструментом в лечении данных вариантов уротилиаза. Для повышения рН мочи используются препараты, содержащие лимонную кислоту и её соли (натрия, калия и магния цитраты) и соли угольной кислоты (натрия и калия бикарбонаты). Часто их называют «цитратными смесями» или «щелочными цитратами».

Цитрат инактивирует фосфатзависимую глутаминазу почечных канальцев, что снижает активность аммиогенеза и приводит к повышению рН мочи. Цитратные смеси содержат большое количество лимонной кислоты или её солей, которые обладают практически 100% биодоступностью. Однако только 1,5 – 2% поступившего из

Таблица 1. PRAL индекс популярных продуктов, по T. Remer et al. [39]
Table 1. PRAL index of popular products, according to T. Remer et al. [39]

Вид продукта <i>Product type</i>	PRAL	Вид продукта <i>Product type</i>	PRAL
Напитки: <i>Drinks:</i>		Бобовые: <i>Legumes:</i>	
Разливное пиво <i>Draft beer</i>	-0,2	Фасоль <i>Beans</i>	-3,1
Бутылочное пиво <i>Bottled beer</i>	-0,1	Чечевица <i>Lentils</i>	3,5
Соса-Cola <i>Coca-Cola</i>	0,4	Горох <i>Peas</i>	1,2
Кофе <i>Coffee</i>	-1,4	Мясо и мясопродукты: <i>Meat and meat products:</i>	
Красное вино <i>Red wine</i>	-2,4	Говядина <i>Beef</i>	7,8
Чай <i>Tea</i>	-0,3	Курица <i>Chicken</i>	8,7
Белое вино <i>White wine</i>	-1,2	Сосиски <i>Sausages</i>	6,7
Жиры и масла: <i>Fats and oils:</i>		Свинина <i>Pork</i>	7,9
Сливочное масло <i>Butter</i>	0,6	Индейка <i>Turkey</i>	9,9
Маргарин <i>Margarine</i>	-0,5	Молочные продукты и яйца: <i>Dairy products and eggs:</i>	
Оливковое масло <i>Olive oil</i>	0	Сыр Гауда <i>Gouda Cheese</i>	18,6
Подсолнечное масло <i>Sunflower oil</i>	0	Творог <i>Cottage cheese</i>	8,7
Рыба: <i>Fish:</i>		Сливки <i>Cream</i>	1,2
Треска <i>Cod</i>	7,1	Яйца куриные <i>Chicken eggs</i>	8,2
Пикша <i>Haddock</i>	6,8	Творожный сыр <i>Cottage cheese</i>	4,3
Сельдь <i>Herring</i>	7	Твердый сыр <i>Hard cheese</i>	19,2
Форель <i>Trout</i>	10,8	Мороженое <i>Ice cream</i>	0,6
Фрукты, орехи и соки: <i>Fruits, nuts and juices:</i>		Молоко <i>Milk</i>	0,7
Яблочный сок <i>apple juice</i>	-2,2	Пармезан <i>Parmesan</i>	34,2
Абрикосы <i>Apricots</i>	-4,8	Плавленый сыр <i>Processed cheese</i>	28,7
Бананы <i>Bananas</i>	-5,5	Йогурт <i>Yogurt</i>	1,2
Черная смородина <i>Black currant</i>	-6,5	Сахар и сладости: <i>Sugar and sweets:</i>	
Вишня <i>Cherry</i>	3,6	Мед <i>Honey</i>	-0,3
Виноградный сок <i>Grape juice</i>	-1,0	Сахар <i>Sugar</i>	-0,1
Фундук <i>Hazelnuts</i>	-2,8	Овощи: <i>Vegetables:</i>	
Киви <i>Kiwi</i>	-4,1	Спаржа <i>Asparagus</i>	-0,4
Лимонный сок <i>Lemon juice</i>	-2,5	Брокколи <i>Broccoli</i>	-1,2
Апельсины <i>Oranges</i>	-2,7	Морковь <i>Carrot</i>	-4,9
Персики <i>Peaches</i>	-2,4	Цветная капуста <i>Cauliflower</i>	-4,0
Ананас <i>Pineapple</i>	-2,7	Сельдерей <i>Celery</i>	-5,2
Изюм <i>Raisin</i>	-21,0	Огурец <i>Cucumber</i>	-0,8
Клубника <i>Strawberry</i>	-2,2	Баклажан <i>Eggplant</i>	-3,4
Грецкие орехи <i>Walnuts</i>	6,8	Листья салата <i>Lettuce leaves</i>	-2,5
Арбуз <i>Watermelon</i>	-1,9	Грибы <i>Mushrooms</i>	-1,4
Зерновые продукты: <i>Grain products:</i>		Лук <i>Onion</i>	-1,5
Хлеб из ржаной муки <i>Rye flour bread</i>	4,0	Картофель <i>Potato</i>	-4,0
Хлеб из пшеничной муки <i>Wheat flour bread</i>	3,8	Редис красный <i>Red radish</i>	-3,7
Рис белый <i>White rice</i>	1,7	Томатный сок <i>Tomato juice</i>	-2,8
Пшеничная мука <i>Wheat flour</i>	6,9	Помидоры <i>Tomatoes</i>	-3,1

желудочно-кишечного тракта цитрата выводится с мочой, так как большая его часть метаболизируется в печени. Увеличение мочевого цитрата при терапии цитратными смесями в первую очередь происходит благодаря уменьшению его реабсорбции в дистальных почечных канальцах при повышении pH.

Повышение pH более 6,8 позволяет проводить литолиз мочекислых конкрементов, так как константа диссоциации мочевой кислоты в моче составляет 5,5. Мочевая кислота переходит в растворимую форму вследствие замещения водорода гидроксильных групп пуринового ядра мочевой кислоты щелочными металлами, поступающими из солей лимонной кислоты. Необходимая для достижения указанных значений pH доза цитратной смеси может достигать 6 – 18 г в сутки, следствием чего является высокая натриевая нагрузка, достигающая 3 – 4 г в сутки. Это способствует гиперкальциурии и как следствие возможному образованию кальций оксалатных камней, а также к повышению артериального давления [42].

Повышение pH мочи рекомендуется пациентам с постоянно низким pH мочи и гипоцитратурией при проведении профилактики кальций-оксалатного уролитиаза [43]. Цитрат образует комплексы с кальцием, что уменьшает количество свободного кальция в моче. Также он связывается с поверхностью кристаллов оксалата кальция и фосфата кальция, замедляя их дальнейший рост и агрегацию [30]. В лабораторных условиях было показано, что даже незначительное повышение концентрации цитрата в моче также замедляет рост кристаллов фосфата [44].

С учётом риска развития гиперкальциурии вследствие высокой натриевой нагрузки следует отдавать предпочтение цитратным смесям с низким содержанием натрия. Эффективность коррекции гипоцитратурии с помощью монотерапии лимонной кислотой несколько снижается за счёт создаваемой ею кислотной нагрузки, поэтому предпочтение отдаётся цитратам калия и магния. Целесообразность долгосрочного применения калия цитрата при проведении метафилактики МКБ показана во многих, в том числе рандомизированных, исследованиях [45]. Однако такой терапии придерживается только около 13%

пациентов [46]. Низкая приверженность терапии обусловлена многими причинами, в том числе побочными эффектами в виде болей в животе, диареи и высокой стоимости лечения. Для повышения pH мочи может применяться цитрат магния, однако его приём в эффективных терапевтических дозировках так же сопряжён с высокой частотой развития диареи.

Применение цитратных смесей может приводить к обострению гиперацидного гастрита и язвенной болезни желудка, что ограничивает их применение у ряда пациентов. Целесообразно одновременное проведение гастропротективной терапии ингибиторами протонной помпы и препаратами, увеличивающими уровень простагландина E2 в слизистой оболочке желудка. В качестве альтернативы цитратным смесям можно рассматривать натрия бикарбонат (пищевую соду), который является доступным и недорогим средством. Негативной стороной монотерапии бикарбонатом натрия является существенное повышение экскреции натрия [42].

Выраженное повышение pH мочи наблюдается при применении ингибиторов фермента карбоангидразы, которыми являются диуретики ацетазоламид (препарат диакарб) и метазоламид (не зарегистрирован в Российской Федерации). Ингибиторы карбоангидраз приводят к уменьшению образования и диссоциации угольной кислоты в проксимальных канальцах, вследствие чего уменьшается поступление в кровь бикарбоната, необходимого для пополнения щелочных резервов крови, и дефициту протонов водорода в эпителиальных клетках канальца (рис. 9).

Дефицит протонов приводит к снижению активности Na^+/H^+ -транспортера, вследствие чего в просвете канальцев возникает избыток катионов натрия и дефицит протонов водорода. Натрий выводится с изоосмотическим количеством воды, что приводит к увеличению диуреза. Дефицит протонов в просвете канальцев приводит к уменьшению его связывания с находящимся в избытке в почечном фильтрате бикарбонатом с образованием угольной кислоты. Поэтому дефицит протонов в итоге приводит к избытку бикарбоната, который начинает выводиться с мочой, в итоге, повышая её pH. Недостаточное восполнение бикарбонатного буфера крови может

привести к развитию гиперхлоремического ацидоза.

Ингибиторы карбоангидразы применяются при лечении хронической сердечной недостаточности, отёчном синдроме, повышении внутричерепного давления, глаукоме, эпилепсии. Высокие дозы эффективно повышают pH мочи. Было показано, что ацетозоламид в дозе 500 мг при применении через каждые 6 часов увеличил средний показатель pH мочи с 5,9 до 7,2 [47]. Плохая переносимость пациентами ацетозоламида ограничивает его применение в качестве подщелачивающего мочу средства у пациентов с мочекаменной болезнью. Так, вследствие развития побочных эффектов половина пациентов с мочеислыми и цистиновыми конкрементами не смогла продолжить терапию препаратом в дозе 500 мг в сутки с целью усиления подщелачивающего эффекта те-

рапии [48]. Теоретически терапия высокими дозами ингибиторов карбоангидразы может быть полезна при назначении высоких доз препаратов, кристаллизующихся в кислой моче, например, метотрексата, так низкая его растворимость в кислой моче может привести к кристаллизации препарата в почечных канальцах с развитием острой почечной недостаточности. Однако ввиду риска развития внутриклеточного ацидоза не рекомендуется проводить терапию высокими дозами препарата более 48 часов [49].

Медикаментозные методы снижения pH мочи. Длительная ацидификация мочи рассматривается в качестве одного из инструментов метафилактики инфекционного нефролитиаза, поскольку образование таких камней происходит при pH мочи выше 6,8. Считается, что снижение pH ниже этих значений препятствует формированию

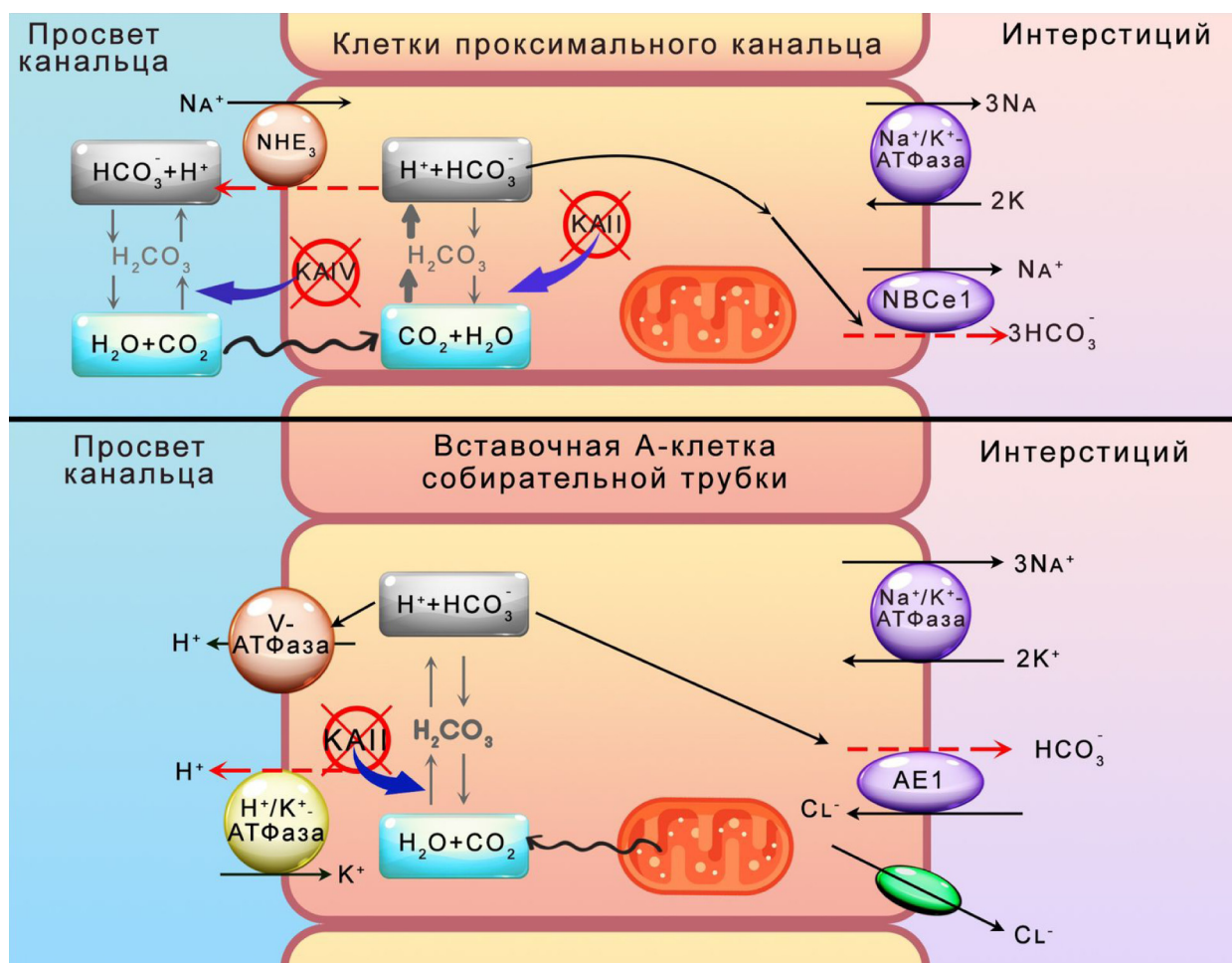


Рисунок 9. Механизм действия ингибиторов карбоангидразы в проксимальном канальце и в собирательных трубках

Figure 9. Acting mechanism of carbonic anhydrase inhibitors in the proximal tubule and collecting tubes

инфекционных конкрементов [50]. Также известно, что кислая среда оказывает ингибирующее действие на бактериальную флору, однако рассчитывать на значимый эффект нельзя, поскольку он возникает при недостижимых *in vivo* значениях pH мочи менее 4,5 [51]. На практике даже снижение pH менее 6,8 у пациентов с персистирующей уреазопroduцирующей флорой в моче при инфекционном нефролитиазе представляет собой сложную задачу.

В качестве препаратов для ацидификации мочи рассматриваются L-метионин, аскорбиновая кислота, аммония хлорид [52]. L-метионин представляет собой незаменимую аминокислоту, участвующую в обмене серосодержащих аминокислот, адреналина, креатинина, цианкобаламина, аскорбиновой и фолиевой кислот, гормонов, ферментов. Он обладает высокой биодоступностью и в небольшом количестве выделяется с мочой. Приём здоровыми добровольцами 1500 мг L-метионина в день приводил к снижению pH мочи и насыщению её брусшитом и струвитом [53]. 10-летнее наблюдение за 19 пациентами со струвитными камнями показало, что длительное применение L-метионина в дозе 1500 – 3000 мг в сутки позволило снизить частоту рецидивирования камнеобразования. Исследование мочи каждые три месяца у этих пациентов демонстрировало снижение её pH и увеличение суточной экскреции ингибиторов камнеобразования цитрата, магния, калия [51]. Однако целесообразность рутинного применения L-метионина для профилактики инфекционного нефролитиаза вызывает сомнения ввиду отсутствия значимых исследований по оценке эффективности препарата и его слабого влияния на pH мочи при приёме в рекомендуемой дозировке (до 1500 мг в сутки) [54].

В качестве альтернативы L-метионину рассматривается аммония хлорид. Описаны результаты длительного перорального приёма раствора аммония хлорида в дозе до 3 г в сутки 11 пациентами с инфекционным нефролитиазом в течение 32 месяцев, на протяжении которых отмечалось значимое снижение pH мочи [53]. Однако широкое применение аммония хлорида ограничено риском развития такого серьёзного осложнения, как метаболический ацидоз. В России в качестве лекарственного препарата аммония хлорид не зарегистрирован.

В качестве ещё одного средства для ацидификации мочи рассматривалась аскорбиновая кислота. Однако исследования показали отсутствие значимого влияния её перорального приёма и парентерального введения на кислотность мочи [55, 56].

Обсуждение

В настоящий момент не вызывает сомнений, что pH мочи оказывает значительное влияние на процессы камнеобразования. Необходимость проведения оценки pH мочи у больных уролитиазом и при необходимости его коррекция отражена в клинических рекомендациях по ведению пациентов с МКБ [43, 58].

Хорошо изучена роль длительной ацидификации мочи. Снижение pH мочи ниже 5,5 (ниже константы диссоциации мочевой кислоты в моче) является главной причиной образования мочекислых конкрементов. Такое стойкое снижение pH мочи наблюдается у пациентов с избыточным весом вследствие развития гиперинсулинемии и инсулинорезистентности вследствие висцерального ожирения, нарушения экскреции аммония и подкисления мочи в проксимальных канальцах.

Также причиной длительного снижения pH может быть рацион питания. Современная диета западного типа отличается дефицитом фруктов и овощей и чрезмерным потреблением продуктов животного происхождения. Это приводит к накоплению неметаболизируемых анионов — диетическому метаболическому ацидозу. В ответ реализуются ренальные компенсаторные механизмы, направленные на восстановление кислотно-щелочного баланса: удаление неметаболизируемых анионов, сохранение цитрата, усиление почечного аммиагенеза, и выделение ионов аммония. Эти адаптивные процессы снижают pH мочи и способствуют литогенным изменениям в составе мочи, включающим гипоцитратурию, гиперкальциурию, потерю азота и фосфатов. Поэтому снижение pH мочи ниже 5,8 считается одним фактором образования кальций-оксалатных конкрементов, несмотря на то что камни из оксалата кальция могут образовываться при любых значениях pH мочи.

Повышение pH достигается путём изменения пищевого рациона (снижения потребления животного белка и увели-

чением потребления фруктов и овощей) и применением цитратных смесей, реже — бикарбоната натрия. Следует отметить, что длительная терапия цитратными смесями ограничена риском развития гастродуоденопатии и натриевой нагрузки. Для патогенетической коррекции нарушений кислотности мочи у пациентов с избыточным весом, сахарным диабетом 2 типа необходимо проводить лечение данных заболеваний.

Целевой диапазон pH мочи при проведении профилактики мочекишлого уролитиаза определен в пределах 6,0 – 6,5, при проведении литолиза таких конкрементов — в пределах 6,8 – 7,2. Повышение pH выше этих цифр при проведении литолиза нецелесообразно, так как сопряжено с повышением риска образования кальций-фосфатных конкрементов.

Пациентам с кальций-оксалатным нефролитиазом, имеющим постоянно низкий уровень pH (ниже 5,8), целесообразно повышение pH мочи до величин профилактического диапазона 6,0 – 6,5. Более высоких значений pH в пределах 7,0 – 8,0 необходимо достигать пациентам с цистиновым нефролитиазом, поскольку растворимость цистина существенно увеличивается при pH выше 7,5.

В условиях высоких значений pH происходит формирования кальций-фосфатных и инфекционных конкрементов. Таким пациентам целесообразно снижение pH мочи ниже литогенного показателя 6,5. Однако возможности медикаментозной ацидификации мочи существенно ограничены

ввиду низкой эффективностью доступного в клинической практике препарата (метионина).

Выводы

1. Показатель pH мочи является одним из маркеров, свидетельствующих о наличии патологических изменений как в организме в целом, так и в мочевыделительной системе в частности. Это один из ключевых параметров, определяющих литогенные свойства мочи, и оказывающий значительное влияние на формирование всех типов конкрементов.

2. Определение pH мочи является важным этапом обследования пациентов с уролитиазом и должно проводиться 3 – 4 раза в день с помощью индикаторных тест-полосок или электронных pH-метров.

3. Поддержание pH мочи в её нелитогенном диапазоне с учётом состава конкремента должно применяться в качестве инструмента профилактики рецидива.

4. В клинической практике доступны немедикаментозные (модификация пищевого рациона) и демонстрирующие более высокую эффективность медикаментозные методы (назначение щелочных цитратов), которые успешно применяются для повышения pH мочи при проведении метафилактики мочекишлых, кальций-оксалатных и цистиновых конкрементов.

5. Вместе с этим следует признать, что в настоящий момент в арсенале уролога отсутствуют средства, позволяющие безопасно проводить длительную и эффективную ацидификацию pH мочи.

Список литературы | References

- Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters AC. *Campbell-Walsh Urology: 4-Volume Set*. 11th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2015. ISBN-10: 1455775673.
- Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol*. 2017;35(9):1301-20. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>
- Gadzhiev N, Prosyannikov M, Malkhasyan V, Akopyan G, Somani B, Sivkov A, Apolikhin O, Kaprin A. Urolithiasis prevalence in the Russian Federation: analysis of trends over a 15-year period. *World J Urol*. 202;39(10):3939-44. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03729-y>
- Rule AD, Lieske JC, Li X, Melton LJ 3rd, Krambeck AE, Bergstralh EJ. The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(12):2878-86. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013091011>
- Turney BW, Reynard JM, Noble JG, Keoghane SR. Trends in urological stone disease. *BJU Int*. 2012;109(7):1082-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10495.x>
- Ferraro PM, Curhan GC, D'Addessi A, Gambaro G. Risk of recurrence of idiopathic calcium kidney stones: analysis of data from the literature. *J Nephrol*. 2017;30(2):227-33. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0283-8>
- Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol*. 2010;23 Suppl 16:S165-9. PMID: 21170875
- Cicerello E. Uric acid nephrolithiasis: An update. *Urologia*. 2018;85(3):93-8. <https://doi.org/10.1177/0391560318766823>
- Laube N, Berg W. Praxisorientiertes Kompendium. *Uro-News*. 2013;17(11):47-49. <https://doi.org/10.1007/s00092-013-0411-x>

- 10 Rennke HG, Denker BM. *Renal Pathophysiology: The Essentials*. 5th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. ISBN-10: 1975109597.
- 11 Murayama T, Taguchi H. The role of the diurnal variation of urinary pH in determining stone compositions. *J Urol*. 1993;150(5 Pt 1):1437-9.
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35801-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35801-9)
- 12 Simpson DP. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol*. 1983;244(3):F223-34.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.1983.244.3.F223>
- 13 Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(5):274-85.
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.33>
- 14 Strohmaier WL, Wrobel BM, Schubert G. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res*. 2012;40(2):171-5.
<https://doi.org/10.1007/s00240-011-0403-9>
- 15 Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(5):883-8.
<https://doi.org/10.2215/CJN.00670207>
- 16 Spatola L, Ferraro PM, Gambaro G, Badalamenti S, Dauriz M. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus. *Metabolism*. 2018;83:225-33.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.008>
- 17 Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Мазуренко Д.А., Гусейнов М.А., Тагиров Н.С. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патофизиология камнеобразования. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;(1):66-75.
Gajiyev N.K., Malkhasyan V.A., Mazurenko D.V., Guseynov M.A., Tagirov N.S. Urolithiasis and metabolic syndrome. The pathophysiology of stone formation. *Experimental and Clinical Urology*. 2018;(1):66-75. (In Russ.)
<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2018-9-1-66-75>
- 18 Patschan D, Patschan S, Ritter O. Chronic Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(6):812-22.
<https://doi.org/10.1159/000510829>
- 19 Bambach CP, Robertson WG, Peacock M, Hill GL. Effect of intestinal surgery on the risk of urinary stone formation. *Gut*. 1981;22(4):257-63.
<https://doi.org/10.1136/gut.22.4.257>
- 20 Knudsen L, Marcussen H, Fleckenstein P, Pedersen EB, Jarnum S. Urolithiasis in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13(4):433-6.
<https://doi.org/10.3109/00365527809181917>
- 21 Lin PH, Ginty F, Appel LJ, Aickin M, Bohannon A, Garnero P, Barclay D, Svetkey LP. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults. *J Nutr*. 2003;133(10):3130-6.
<https://doi.org/10.1093/jn/133.10.3130>
- 22 Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, Schianchi T, Bosi S, Adorni G, Ridolo E, Guerra A, Allegri F, Novarini A, Borghi L. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int*. 2004;66(6):2402-10.
<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.66029.x>
- 23 Schwartz BF, Stoller ML. Nonsurgical management of infection-related renal calculi. *Urol Clin North Am*. 1999;26(4):765-78, viii.
[https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(05\)70217-2](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70217-2)
- 24 Parsons CL, Stauffer C, Mulholland SG, Griffith DP. Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. *J Urol*. 1984;132(2):365-6.
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)49628-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)49628-5)
- 25 Jones BD, Mobley HL. Genetic and biochemical diversity of ureases of *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella* species isolated from urinary tract infection. *Infect Immun*. 1987;55(9):2198-203.
<https://doi.org/10.1128/iai.55.9.2198-2203.1987>
- 26 Flannigan R, Choy WH, Chew B, Lange D. Renal struvite stones--pathogenesis, microbiology, and management strategies. *Nat Rev Urol*. 2014;11(6):333-41.
<https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.99>
- 27 Dhayat NA, Gradwell MW, Pathare G, Anderegg M, Schneider L, Luethi D, Mattmann C, Moe OW, Vogt B, Fuster DG. Furosemide/Fludrocortisone Test and Clinical Parameters to Diagnose Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis in Kidney Stone Formers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1507-1517.
<https://doi.org/10.2215/CJN.01320217>
- 28 Антонов В.Г., Карпищенко А.И. Кислотно-основное состояние. В кн.: *Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы*. Под ред.: А.И. Карпищенко. 3-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. ISBN: 978-5-9704-2958-7.
Antonov V.G., Karpishchenko A.I. Acid-base state. In: Karpishchenko A.I., editor. *Medical laboratory diagnostics: Programs and algorithms*. 3rd edition, reprint and additional. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.) ISBN: 978-5-9704-2958-7.
- 29 Welshman SG, McGeown MG. Urinary citrate excretion in stone-formers and normal controls. *Br J Urol*. 1976;48(1):7-11.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1976.tb02731.x>
- 30 Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol*. 2009;11(3):134-44.
PMCID: [PMC2777061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2777061/)
- 31 Fegan J, Khan R, Poindexter J, Pak CY. Gastrointestinal citrate absorption in nephrolithiasis. *J Urol*. 1992;147(5):1212-4.
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37520-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37520-1)
- 32 Unwin RJ, Capasso G, Shirley DG. An overview of divalent cation and citrate handling by the kidney. *Nephron Physiol*. 2004;98(2):p15-20.
<https://doi.org/10.1159/000080259>
- 33 Zacchia M, Preisig P. Low urinary citrate: an overview. *J Nephrol*. 2010;23 Suppl 16:S49-56.
PMID: [21170889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21170889/)
- 34 Hamm LL, Alpern RJ. Regulation of acid-base balance, citrate, and urine pH. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CY, Parks JH, Preminger GM, editors. *Kidney Stones: Medical and Surgical Management*. Lippincott-Raven; Philadelphia: 1996. ISBN-13: 978-0781702638.
- 35 Domrongkitchaiporn S, Stichtantrakul W, Kochakarn W. Causes of hypocitraturia in recurrent calcium stone formers: focusing on urinary potassium excretion. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(4):546-54.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.06.008>
- 36 Yang L, Wang K, Li H, Denstedt JD, Cadieux PA. The influence of urinary pH on antibiotic efficacy against bacterial uropathogens. *Urology*. 2014;84(3):731.e1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.04.048>

- 37 Ilyas R, Chow K, Young JG. What is the best method to evaluate urine pH? A trial of three urinary pH measurement methods in a stone clinic. *J Endourol.* 2015;29(1):70-4. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0317>
- 38 Welch AA, Mulligan A, Bingham SA, Khaw KT. 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;99(6):1335-43. <https://doi.org/10.1017/S0007114507862350>
- 39 Remer T, Manz F. Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc.* 1995;95(7):791-7. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(95\)00219-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(95)00219-7)
- 40 Trinchieri A, Maletta A, Lizzano R, Marchesotti F. Potential renal acid load and the risk of renal stone formation in a case-control study. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(10):1077-80. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.155>
- 41 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;42(6):332-7. <https://doi.org/10.1007/s00394-003-0428-0>
- 42 Pinheiro VB, Baxmann AC, Tiselius HG, Heilberg IP. The effect of sodium bicarbonate upon urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Urology.* 2013;82(1):33-7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.03.002>
- 43 Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, Monga M, Penniston KL, Preminger GM, Turk TM, White JR; American Urological Association. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192(2):316-24. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>
- 44 Rimer JD, Sakhaee K, Maalouf NM. Citrate therapy for calcium phosphate stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(2):130-139. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000474>
- 45 Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 1993;150(6):1761-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35888-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35888-3)
- 46 Dauw CA, Yi Y, Bierlein MJ, Yan P, Alruwaily AF, Ghani KR, Wolf JS Jr, Hollenbeck BK, Hollingsworth JM. Factors Associated With Preventive Pharmacological Therapy Adherence Among Patients With Kidney Stones. *Urology.* 2016;93:45-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.03.030>
- 47 Shamash J, Earl H, Souhami R. Acetazolamide for alkalinisation of urine in patients receiving high-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991;28(2):150-1. <https://doi.org/10.1007/BF00689708>
- 48 Sterrett SP, Penniston KL, Wolf JS Jr, Nakada SY. Acetazolamide is an effective adjunct for urinary alkalization in patients with uric acid and cystine stone formation recalcitrant to potassium citrate. *Urology.* 2008;72(2):278-81. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.04.003>
- 49 Van Berkel MA, Elefritz JL. Evaluating off-label uses of acetazolamide. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(8):524-531. <https://doi.org/10.2146/ajhp170279>
- 50 Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann Urol (Paris).* 1996;30(3):112-7. PMID: 8766146
- 51 Bibby JM, Hukins DW. Acidification of urine is not a feasible method for preventing encrustation of indwelling urinary catheters. *Scand J Urol Nephrol.* 1993;27(1):63-5. <https://doi.org/10.3109/00365599309180415>
- 52 Wall I, Tiselius HG. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. *Urol Int.* 1990;45(6):336-41. <https://doi.org/10.1159/000281732>
- 53 Siener R, Struwe F, Hesse A. Effect of L-Methionine on the Risk of Phosphate Stone Formation. *Urology.* 2016;98:39-43. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.08.007>
- 54 Karki N, Leslie SW. Struvite And Triple Phosphate Renal Calculi. 2022 May 27. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Bookshelf ID: NBK568783
- 55 Barton CH, Sterling ML, Thomas R, Vaziri ND, Byrne C, Ryan G. Ineffectiveness of intravenous ascorbic acid as an acidifying agent in man. *Arch Intern Med.* 1981;141(2):211-2. PMID: 7458517
- 56 Hetey SK, Kleinberg ML, Parker WD, Johnson EW. Effect of ascorbic acid on urine pH in patients with injured spinal cords. *Am J Hosp Pharm.* 1980 Feb;37(2):235-7. PMID: 7361797
- 57 Skolarikos A, Neisius A, Petřík A, Somani B, Thomas K, Gambaro G. Urolithiasis. In: *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022.* ISBN 978-94-92671-16-5. URL: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>

Сведения об авторах | Information about the authors

Нариман Казиханович Гаджиев — доктор медицинских наук; заместитель директора по медицинской части (урология) Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ» г. Санкт-Петербург, Россия

Nariman K. Gadzhiev — M.D., Dr.Sc.(Med.); Deputy CEO for Medical (Urology), Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6255-0193>
nariman.gadjiev@gmail.com

Виталий Аркадьевич Гелиг — врач-уролог урологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ» г. Санкт-Петербург, Россия

Vitalii A. Gelig — M.D.; Urologist, Urology Division, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4876-183X>
vgelig@yandex.ru

Анна Вячеславовна Кутина — кандидат медицинских наук; заведующая лабораторией физиологии почки и водно-солевого обмена ФГБУН «ИЭФБ РАН» г. Санкт-Петербург, Россия

Anna V. Kutina — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Leading Researcher, Laboratory of Renal Physiology and Water-Salt Balance, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry — the Russian Academy of Science
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8970-9854>
kutina_anna@mail.ru

Иван Александрович Горгоцкий — кандидат медицинских наук; врач-уролог урологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»

г. Санкт-Петербург, Россия

Ivan A. Gorgotskiy — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Urology Division, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University
St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-7860-0626>

igorgotsky@gmail.com

Анатолий Иванович Карпищенко — доктор медицинских наук, профессор; руководитель сектора клинической лабораторной диагностики и метрологии организационно-методического отдела мониторинга качества медицинской деятельности СПб ГБУЗ МИАЦ Санкт-Петербург, Россия

Anatoly I. Karpishchenko — M.D., Dr.Sc.(Med.), Full Prof.; Head, Clinical Laboratory Diagnostics and Metrology Sector, Organizational and Methodological Department for Monitoring the Quality of Medical Activity, St. Petersburg State Medical Institution «Medical Information and Analytical Center»

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2491-095X>

anatolykarpishenko@yandex.ru

Дмитрий Сергеевич Горелов — врач-уролог отделения дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии НИЦ урологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

Dmitry S. Gorelov — M.D.; Urologist, ESWL and Endovideosurgery Division, Research Center of Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-7592-8167>

dsgorelov@mail.ru

Игорь Владимирович Семенякин — доктор медицинских наук; врач-уролог Клинико-диагностического центра МЕДСИ

г. Москва, Россия

Igor V. Semenyakin — M.D., Dr.Sc.(Med.); MEDSI Clinical and Diagnostic Center

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-3246-7337>

dr.Semeniakin@gmail.com

Дмитрий Дмитриевич Шкарупа — доктор медицинских наук; заместитель директора по организации медицинской помощи Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»

г. Санкт-Петербург, Россия

Dmitry D. Shkarupa — M.D., Dr.Sc.(Med); Deputy Director for Medical Care Organization, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University
St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>

shkarupa.dmitry@mail.ru

Александр Николаевич Закуцкий — кандидат медицинских наук; врач-уролог Центра Stonelab Многопрофильной клиники ОсНова

г. Санкт-Петербург, Россия

Alexander N. Zakutsky — M.D., Cand.Sc.(Med); Urologist, Stonelab Centre, Multidisciplinary Clinic OsNova
St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7328-8082>

alexzac@list.ru

Олег Владимирович Кулешов — кандидат медицинских наук; заведующий отделением анестезиологии – реанимации Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «СПбГУ»

г. Санкт-Петербург, Россия

Oleg V. Kuleshov — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Anesthesiology – Intensive Care Division, Pirogov Clinic of Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University
St. Petersburg, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5177-2527>

o.v.kuleshov@mail.ru