

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Т.В. Юдакова, Е.Ф. Шарахова

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул, Российская Федерация)

Для цитирования: Юдакова Т.В., Шарахова Е.Ф. **Фармакотерапевтические стратегии лечения мочекаменной болезни. Аспирантский вестник Поволжья.** 2025;25(2):22-30. DOI: <https://doi.org/10.35693/AVP646706>

■ Сведения об авторах

*Юдакова Татьяна Владимировна – аспирант кафедры фармации. ORCID: 0009-0007-6751-9877 E-mail: yudakova_1997@mail.ru

Шарахова Е.Ф. – д-р фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой фармации. ORCID: 0000-0002-3143-8748 E-mail: shef3100@yandex.ru

*Автор для переписки

■ Список сокращений

МКБ – мочекаменная болезнь; ПГ – первичная гиперкальциемия; мПНК – малая интерферирующая РНК; мРНК – матричная РНК.

Получено: 27.01.2025

Одобрено: 19.03.2025

Опубликовано: 30.05.2025

■ Аннотация

Целью обзора является изучение фактических данных о моделях и стратегиях фармакотерапии мочекаменной болезни и новых методах лечения. В статье рассматриваются основные лекарственные препараты, применяемые для фармакотерапии нефролитиаза в России в соответствии с клиническими рекомендациями Общероссийской общественной организации «Российское общество урологов», а также препараты, применяемые в зарубежной практике.

■ **Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, цитратные смеси, альфа-адреноблокаторы, метафилактика, фитопрепараты.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

PHARMACOTHERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE TREATMENT OF UROLITHIASIS

Tatyana V. Yudakova, Elena F. Sharahova

Altai State Medical University (Barnaul, Russian Federation)

Citation: Yudakova TV, Sharahova EF. **Pharmacotherapeutic strategies for the treatment of urolithiasis. Aspirantskiy vestnik Povolzhiya.** 2025;25(2):22-30. DOI: <https://doi.org/10.35693/AVP646706>

■ Information about authors

*Tatyana V. Yudakova – postgraduate student of the Department of Pharmacy. ORCID: 0009-0007-6751-9877 E-mail: yudakova_1997@mail.ru

Elena F. Sharahova – Dr. Sci. (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmacy. ORCID: 0000-0002-3143-8748

E-mail: shef3100@yandex.ru

*Corresponding Author

Received: 27.01.2025

Accepted: 19.03.2025

Published: 30.05.2025

■ Abstract

The aim of the review is to examine the evidence on models and strategies for pharmacotherapy of urolithiasis and new treatment methods. This article discusses the main medicinal products used for the pharmacotherapy of nephrolithiasis in the Russian Federation in accordance with the clinical recommendations of the Russian Society of Urologists, as well as those used in foreign practice.

■ **Keywords:** urolithiasis, citrate mixtures, alpha-blockers, metaphylaxis, herbal preparations.

■ **Conflict of interests:** nothing to disclose.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск публикаций для настоящего обзора проводился в электронной базе Medline/PubMed и Google Scholar по дате публикации в период с 2019 года по 2024 год. Для поиска использовались следующие ключевые слова: мочекаменная болезнь, фармакотерапия, камни в почках. В результате поиска была найдена 120 публикаций. Статьи были отобраны на основе оригинальности и актуальности для темы обзора. Ограничений в поиске по типу статьи не было. В обзор были включены публикации, написанные на английском

языке и с доступным полным текстом. Список литературы состоит в общей сложности из 44 источников, включающих в себя статьи российских и зарубежных авторов.

Мочекаменная болезнь (МКБ) – патология, характеризующаяся отложением веществ минерального происхождения в матрице с органическими компонентами внутри почечной паренхимы или чашечно-лоханочной системы [1]. МКБ является одним из древнейших заболеваний человека и упоминается в различных научных и литературных трудах на протяжении всей истории человеческой цивилизации [2].

Таблица 1 / Table 1

Этиологическая классификация мочекаменной болезни Etiological classification of urolithiasis

Неинфекционные (метаболические) камни	Инфекционные камни	Камни, обусловленные генетическими факторами	Камни, вызванные приемом лекарственных препаратов
Оксалат кальция Фосфат кальция Мочевая кислота	Фосфат магния и аммония Карбонат апатит Урат аммония	Цистин Ксантин 2,8-дигидроксиденин	Вещества, способные к кристаллизации в моче Амоксициллин Фторхинолоны Цефтриаксон Эфедрин Индинавир и другие ингибиторы ВИЧ-протеазы Триамтерен Вещества, меняющие состав мочи Зонисамид Ацетозаламид Аллопуринол Гидроксид алюминия и магния Аскорбиновая кислота Препараты кальция Фуросемид Слабительные средства Витамин D Топирамат

В настоящее время на долю МКБ приходится до 50–60% пациентов урологических стационаров [3]. Распространенность МКБ растет во всем мире: заболеваемость МКБ в странах Западной Европы составляет около 5–9%, в Канаде – 12%, в США – 7–15%, в странах Восточного полушария – от 1 до 5%. Уролитиаз не фиксируется лишь в нескольких регионах, например, в Гренландии и прибрежных районах Японии [4]. Пол также играет важную роль. Например, ранее почечные камни встречались у мужчин в 2–3 раза чаще, чем у женщин, но сейчас эта разница значительно уменьшилась [5].

В России с 2005 по 2019 год прирост заболеваемости составил 35,5%. Наиболее высокие показатели заболеваемости МКБ на 100 тыс. населения в 2019 году зафиксированы в Алтайском крае, Ямало-Ненецком автономном округе и Амурской области [4].

Поскольку МКБ является полиэтиологическим заболеванием, при анализе причин высоких показателей заболеваемости в конкретном регионе важно учитывать комплекс факторов. Так, Алтайский край в 2018 году являлся регионом-лидером по заболеваемости ожирением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом второго типа [4]. Указанные патологии являются причиной

развития метаболического синдрома, что повышает риск развития камнеобразования.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕФРОЛИТИАЗА

Клинические рекомендации Российского общества урологов и Европейской ассоциации урологов по состоянию на 2024 год классифицируют МКБ согласно этиологии (таблица 1), химическому составу (таблица 2), по рентгеноконтрастности (таблица 3), по группе риска рецидивов (таблица 4)¹ [6].

Кальцевый нефролитиаз составляет наиболее распространенный тип МКБ во всем мире. Исследование в США показало, что 94% случаев МКБ имело кальциевое происхождение (76% – оксалат кальция; 18% – фосфат кальция), 5% – мочевая кислота, 1% – струвит (фосфат магния и аммония), 0,1% – цистин. В Германии анализ 45 783 мочевого камней в период с 2007 по 2020 год дал схожие результаты: оксалат кальция – 71,4%, фосфат кальция – 10,2%, мочевая кислота – 8,3% [7, 8]. Далее по распространенности находится мочеислый нефролитиаз, который составляет 8–10%. Струвитные камни, содержащие фосфат магния и аммония, также известные как камни, связанные с инфекцией мочеполовой системы, составляют 7–8% камней. Они являются результатом продукции аммиака, вызванной бактериями из рода *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*. Данные бактерии имеют высокую вирулентность, обусловленную наличием фермента уреазы.

Таблица 2 / Table 2

Классификация почечных камней по химическому составу Classification of kidney stones by chemical composition

Химический состав	Название минерала	Химическая формула
Кальция оксалат моногидрат	Вевеллит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Кальция оксалат дигидрат	Ведделит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Мочевая кислота	Урицит	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Дигидрат мочевой кислоты	Урицит	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Урат аммония	-	$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
Карбонатапатит	Далит	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
Кальция гидрогенфосфат	Брушит	$\text{Ca}(\text{PO}_3\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Магния аммония фосфат	Струвит	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Цистин	Цистин	$[\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$

¹Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов». Клинические рекомендации «Мочекаменная болезнь». Доступно по: <https://oouro.ru/upload/iblock/b6a/KR7-MKB-Peresmotr-28.12.2023.pdf>

Таблица 3 / Table 3

Классификация МКБ по рентген-контрастности Classification of urolithiasis by X-ray contrast

Рентген-контрастные	Слабо рентген-контрастные	Рентген-неконтрастные
Кальция оксалат моногидрат Кальция оксалат дигидрат Кальция фосфат	Магния аммония фосфат Апатит Цистин	Мочевая кислота Урат аммония Ксантин 2,8-дигидрокси-аденин Лекарственные камни

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МКБ

Использование хирургических методов в лечении МКБ на сегодняшний день достигло большого прогресса [9]. Дистанционная ударноволновая литотрипсия, уретероскопия и перкутанная (чрескожная) нефролитотомия являются одними из самых распространенных способов хирургического лечения МКБ [5]. Применение хирургического лечения зависит от многих аспектов. Значение имеют размер, плотность, химический состав уrolита и его локализация, выявленная в ходе диагностических мероприятий с учетом рентген-контрастности конкремента (таблица 3).

Также во внимание принимаются возможность развития инфекционных осложнений, отсутствие эффекта от фармакотерапии и факторы риска рецидива МКБ (таблица 4). Так, тяжелая форма МКБ – коралловидный нефролитиаз – требует индивидуального подхода к тактике лечения пациента [10, 11].

Применение хирургических методов сопряжено с риском возникновения осложнений, таких как повреждение почечной лоханки, пиелонефрит, гематурия и другие [12]. Поэтому использование фармакотерапевтического лечения, которое способно воздействовать на звенья патогенеза, тем самым предупреждая риск рецидивов нефролитиаза, является предпочтительным.

Основными направлениями фармакотерапевтического лечения являются следующие: литолитическая (камне-растворяющая) терапия, литокинетическая (камнеизгоняющая) терапия и метафилактика МКБ.

Таблица 4 / Table 4

Классификация МКБ по группе риска рецидива Classification of urolithiasis by risk group of recurrence

Общие факторы	Ранний дебют МКБ (в особенности у детей и подростков); семейный анамнез камнеобразования; инфекция мочевых путей; единственная почка (сама по себе она не обладает повышенным риском повторного камнеобразования, но профилактика возможного рецидива имеет большое значение)
Болезни, ассоциированные с камнеобразованием	Гиперпаратиреоз, нефрокальциноз; патология ЖКТ; метаболический синдром; поликистоз почек; перенесенная бариатрическая хирургия; саркоидоз; повреждения спинного мозга; нейрогенный мочевой пузырь
Генетические факторы	Цистинурия типов А, В и АВ; первичная гипероксалурия; почечный канальцевый ацидоз; обменные нарушения 2,8-дигидроксиаденина; ксантинурия; синдром Леша – Нихена; муковисцидоз
Прием препаратов, приводящий к камнеобразованию	Препараты кальция, витамин Д и его производные; прием аскорбиновой кислоты** более 4 г в сутки и другие
Аномалии строения мочевыделительной системы	Губчатая почка; обструкция мочеточника или лоханочно-мочеточникового сегмента; дивертикул чашечки почки; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; уретероцеле; подковообразная почка

ЛИТОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Литолитическая терапия заключается в растворении почечного агломерата с использованием щелочных цитратных смесей. Терапию цитратными смесями назначают на один месяц с последующим выполнением контроля для оценки степени ответа на терапию. Цитратные смеси широко применяются при лечении гиперкальциемии, гиперурикемии у больных с кальций-оксалатным, кальций-фосфатным и мочекислым камнеобразованием. Препарат применяется длительно. Однако прекращение приема цитратных препаратов нередко приводит к повторным рецидивам за счет быстрого возвращения рН мочи к кислым значениям и гипоцитратурии [13].

Наиболее предпочтительным вариантом является цитрат калия из-за его способности увеличивать экскрецию кальция с мочой. Оксалат кальция понижается ниже точки насыщения путем связывания цитрата с кальцием, предотвращая при этом образование кристаллов кальция. Повышенный клиренс цитрата стимулирует его метаболизм в форме цитрата калия, что приводит к значительному увеличению щелочности. Этот процесс приводит к повышению концентрации цитрата и рН в моче, поэтому данную группу препаратов также применяют при метафилактике МКБ. Повышение диссоциированных цитрат-анионов кальция снижает активность ионов кальция, одновременно снижая насыщение оксалатом в моче [14].

Терапия растворения камней мочевой кислоты с помощью щелочной терапии (цитрат калия для повышения суточного рН мочи до 7,0–7,5) является краеугольным камнем лечения уратного нефролитиаза. Обычно щелочные цитратные смеси хорошо переносятся пациентами, обеспечивая при этом эффективную нефролитическую терапию и, как следствие, позволяя потенциально избежать болезненности урологических вмешательств. Пациентам с непереносимостью препаратов щелочных цитратов калия назначают альтернативные щелочные режимы, включающие бикарбонат натрия и бикарбонат калия.

На российском фармацевтическом рынке представлены цитратные смеси, имеющие в составе лимонную кислоту безводную, калия гидрокарбонат, натрия цитрат безводный (блемарен), а также калия натрия гидроцитрат – гексакалий-гексанатрий-тригидро-пентацитрат, в соотношении 6:6:3:5 (Уралит-У), которые активно применяются в практике врачей-урологов. Курс лечения препаратами данной группы составляет около полугода с ежедневным контролем уровня рН.

ЛИТОКИНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Литокинетическая терапия подразумевает улучшение отхождения конкремента, например, после проведения литотрипсии [15, 16]. Медикаментозная литокинетическая терапия может применяться, когда активное удаление конкремента не показано. Данная терапия должна быть экстренно прекращена в случае развития осложнений (инфекция, некупируемая почечная колика, снижение функции почек).

Эффективность альфа-блокаторов в качестве медикаментозной вытесняющей терапии хорошо известна. Однако неизвестно, какой из трех наиболее часто используемых альфа-блокаторов – тамсулозин, альфузозин и силодозин – является наиболее эффективным [17].

Первые клинические исследования сообщали об эффективности тамсулозина в ускорении прохождения мелких или средних по размеру камней из дистального отдела мочеточника, а также в снижении эпизодов колик при прохождении фрагментов камня после ударно-волновой литотрипсии. Однако более поздние клинические исследования показали, что тамсулозин не увеличивает скорость выведения камней выше, чем плацебо [16].

Силодозин имеет эквивалентную эффективность по сравнению с тамсулозином, но с более низким риском сердечно-сосудистых побочных эффектов, особенно у пожилых пациентов, у которых изменения артериального давления могут вызывать серьезные клинические проблемы [17].

Метаанализ, проведенный K. Sridharan, G. Sivaramakrishnan, показал, что силодозин превосходит другие альфа-блокаторы по времени выведения камней, а terazosin имеет самую высокую скорость выведения [18, 19]. Систематический обзор, опубликованный T. Campschoer и соавторами, свидетельствует, что эффективность альфа-блокатора не зависит от его типа [20].

Хорошо известно, что в большинстве тканей сокращение гладких мышц классически происходит за счет увеличения внутриклеточного кальция, и блокаторы кальциевых каналов обычно используются для подавления сокращений гладких мышц при таких расстройствах, как гипертония, стенокардия и аритмии. Поэтому неудивительно, что нифедипин, верапамил и дилтиазем подавляют спонтанную ритмическую активность, а также ингибируют сократительную активность мочеточника. Однако нифедипин имеет большое количество побочных эффектов – тошноту и рвоту, головную боль и сонливость (у пациентов, получавших плацебо или тамсулозин, этого не наблюдается). Таким образом, несмотря на некоторые многообещающие результаты с блокаторами кальциевых каналов в фундаментальных исследованиях, основное внимание в клинической медикаментозной экспульсивной терапии по-прежнему уделяется антагонистам альфа-адренорецепторов [16].

Тадалафил, силденафил – препараты из группы ингибиторов ФДЭ-5. В гладкомышечных клетках эти ингибиторы обычно повышают уровни цАМФ/цГМФ, предотвращая их разрушение ФДЭ, тем самым усиливая действие оксида азота (NO) и способствуя расслаблению гладких мышц. Необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки потенциальной эффективности ингибиторов ФДЭ как отдельно, так и в сочетании с другими препаратами

или методами лечения, такими как ударно-волновая литотрипсия [16].

МЕТАФИЛАКТИКА МКБ

В зависимости от типа литогенных нарушений и применяемой терапии метафилактика позволяет снизить риск рецидива камнеобразования в среднем на 50%, вероятность госпитализации на 41% и оперативного вмешательства по поводу МКБ на 23%. Основными мишенями лекарственных препаратов, применяемых для метафилактики МКБ, являются гиперкальциурия, гипероксалурия, гиперурикемия, гипоцитратурия, значения уровня pH мочи, цистинурия, бактериурия.

Гиперкальциурия

Большинство кальциевых камней состоят из оксалата кальция, либо самого по себе, либо в сочетании с фосфатом кальция или уратом кальция [1, 6]. Гиперкальциурия определяется как уровень кальция в суточной моче более 300 мг/день у мужчин, более 250 мг/день у женщин [1]. Для предотвращения ее возникновения используются гидрохлортиазид для метафилактики МКБ и щелочные цитратные смеси для поддержания необходимого уровня pH.

Механизм действия гидрохлортиазида связан со снижением экскреции кальция с мочой за счет увеличения его реабсорбции в проксимальных канальцах [21]. Данный препарат применялся долгое время, однако недавнее крупное наблюдательное исследование сообщило о преимуществе щелочной цитратной терапии, а не гидрохлортиазида в профилактике клинически значимых симптоматических проявлений камнеобразования [22]. NOSTONE – многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Швейцарии, также поставило под сомнение эффективность гидрохлортиазида для профилактики камнеобразования. В исследовании приняли участие 416 пациентов с рецидивирующими кальциевыми камнями в почках, которые были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для приема гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг, 25 мг или 50 мг один раз в день или плацебо один раз в день. За время исследования частота клинических проявлений или рецидива не зависела от дозы гидрохлортиазида и была сопоставима с таковой в группе плацебо. Гипокалиемия, подагра, аллергические реакции и впервые выявленный сахарный диабет чаще отмечались в экспериментальных группах и не были дозозависимыми [23].

Результаты исследования NOSTONE и недавние опасения по поводу рака кожи, связанного с длительным применением гидрохлортиазида, вероятно, приведут к изменению назначений двух тиазидоподобных диуретиков индапамида и хлорталидона. Как индапамид (в дозе 2,5 мг в день), так и хлорталидон (в дозах 25 или 50 мг в день) снижали рецидивы почечных камней в одном из прошлых рандомизированных контролируемых испытаний. Но указанные исследования имели ряд методологических ограничений. В настоящее время проводится перекрестное исследование INDAPACHLOR, сравнивающее гидрохлортиазид, индапамид и хлорталидон, результаты которого устранят этот критический пробел в знаниях [21].

Таблица 5 / Table 5

Классификация гипероксалурии Classification of hyperoxaluria

Первичные гипероксалурии	<i>Первичная гипероксалурия первого типа</i> – мутации в гене <i>AGXT</i> (кодирует пиридоксаль-5'-фосфат-зависимую печеночную пероксисомальную аланин-глиоксилатаминотрансферазу, AGT) <i>Первичная гипероксалурия второго типа</i> – мутации в гене <i>GRHPR</i> (кодирует глиоксилатредуктазу и гидрокси-пируватредуктазу, GRHPR) <i>Первичная гипероксалурия третьего типа</i> – мутации в гене <i>HOGA1</i> (кодирует митохондриальную 4-гидрокси-2-оксоглутаратальдозу печени, HOGA)
Вторичные гипероксалурии	Высокое потребление продуктов, богатых оксалатами; потребление витамина C > 1000 мг/день; низкое потребление кальция; недостаточность поджелудочной железы; воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона); операции на тонком кишечнике; муковисцидоз; снижение колонизации <i>Oxalobacter formigenes</i>

Гипероксалурия

Гипероксалурия обычно определяется как уровень оксалатов в моче более 45 мг/день. Этиологию гипероксалурии можно разделить на три категории: повышенное эндогенное производство оксалатов из-за врожденного нарушения метаболизма; чрезмерное потребление продуктов, богатых оксалатами (ревень, шпинат, инжир, малина, финики и другие); повышенное всасывание оксалатов в кишечнике [1, 24]. Классификация гипероксалурий представлена в таблице 5.

Первичные гипероксалурии (ПГ) представляют собой группу редких аутосомно-рецессивных заболеваний, связанных с перепроизводством оксалата в печени, значительной его экскреции с мочой, что приводит к почечной недостаточности. Состояние может оставаться недиагностированным или неправильно диагностированным в течение многих лет [1]. В Европейском педиатрическом регистре ESPN/ERA-EDTA средний возраст появления первых симптомов ПГ составляет 4 года, а средний возраст при постановке диагноза ПГ – 7,7 года [24]. Согласно данным ретроспективного отчета Европейского консорциума Oxal Europe, из 526 пациентов, имеющих диагноз ПГ 1 типа, 43% уже имели терминальную стадию заболевания почек на момент постановки диагноза, а 14% пациентов в регистре умерли, при этом медианный возраст на момент смерти составил всего 15,5 года [25].

Использование пиридоксина, щелочных цитратных смесей, а также пероральных фосфатных добавок и оксида магния могут замедлить прогрессирование МКБ. Однако, если у пациентов с ПГ развивается почечная недостаточность, а проведение гемодиализа не способно адекватно удалить оксалат, который перепроизводится печенью и сочетается с отложением оксалатов в костях, сетчатке, сердце и в кожных покровах, то до недавнего времени единственным радикальным лечением ПГ была комбинированная трансплантация почки и печени. Этот подход эффективно излечивает лежащий в основе метаболический дефект, но несет в себе потенциальные риски и требует пожизненной иммуносупрессии [14, 25, 26].

Прорывом в лечении ПГ можно считать применение малых интерферирующих РНК (миРНК). РНК-интерференция – регуляторный путь, при котором молекула миРНК подавляет экспрессию гена-мишени. Механизм РНК-интерференции заключается в том, что эндонуклеаза Dicer расщепляет чужеродную двухцепочечную РНК на отдельные фрагменты, которые и представляют собой миРНК. Короткие

двухцепочечные фрагменты РНК интегрируются с кластером основных белков, известных как комплекс белков RISC (RNA-induced silencing complex, РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (сайлесинга)), а затем разделяются на две одиночные цепи РНК, распознаваемые как смысловая и антисмысловая. Одна антисмысловая цепь далее нацеливается на свою структуру мРНК, в то время как смысловая цепь выводится из комплекса. Основные ферменты в комплексе RISC, такие как эндонуклеазы Ago-2, расщепляют свою целевую последовательность мРНК, тем самым подавляя активность целевых генов [27, 28].

Современными терапевтическими агентами при лечении ПГ являются такие препараты, как лумасиран, недосиран, однако на текущий момент времени они не зарегистрированы на территории Российской Федерации и применяются только в зарубежной врачебной практике [29].

Лумасиран – синтетическая двухцепочечная РНК-интерференция, конъюгированная с лигандом N-ацетил-D-галактозамин (GalNAc) с целью лучшего поглощения гепатоцитами. Ингибирование фермента GO приводит к снижению уровня предшественника оксалата, уменьшая выработку аланинглиоксилатаминотрансферазы (AGT), которая мутирует при ПГ первого типа. Фаза I/II клинического исследования у детей и взрослых с ПГ в возрасте от 6 до 64 лет продемонстрировала 75% снижение суточной экскреции оксалатов с мочой [25, 26, 29]. Препарат применяется в виде подкожной инъекции, вводится в виде ударных доз в сочетании с поддерживающими дозами, рассчитанными и скорректированными в соответствии с массой тела пациента [29].

Недосиран – это двухцепочечная миРНК, конъюгированная с остатками аминокислоты GalNAc. После введения GalNAc конъюгированные сахара связываются с рецепторами асиалогликопротеина (ASGPR), облегчая доставку недосирана в гепатоциты. Действие миРНК Недосирана приводит к деградации лактатдегидрогеназы печени (LDH) путем воздействия на мРНК LDHA через РНК-интерференцию. В клиническом исследовании фазы I у пациентов с ПГ 1-го типа в возрасте ≥ 6 лет отмечено снижение суточной экскреции оксалатов с мочой на 55%, при этом у 33% пациентов наблюдалось их нормальное значение [26, 29].

CRISPR/Cas9 – инструмент для редактирования генома, действующий через эндонуклеазу Cas9 для индуцирования вставки и делеции в геноме, таких как гликолатоксидаза (GO) или изоформы лактатдегидрогеназы (LDHA) в качестве лечения ПГ. Нацеливание гена LDH с помощью

инструмента CRISPR/Cas9 в крысиной модели ПГ привело к отключению гена в 20% клеток печени и 50% снижению экспрессии LDH, что значительно снизило экскрецию оксалатов с мочой [26].

Процесс научного поиска связан с открытием новых терапевтических действий у ранее известных лекарственных веществ, применение которых возможно при ПГ. Так, стирипентол – противоэпилептический препарат, ингибитор нейронального и печеночного фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Стирипентол снизил экскрецию оксалатов в моче у детей с синдромом Драве. Снижение экскреции оксалатов в моче на 67% было отмечено у молодого пациента с ПГ первого типа после нескольких недель лечения стирипентолом [26].

Лантан – редкоземельный металл с низкой системной абсорбцией и способностью связывать кишечный фосфат или оксалат. У 37-летнего мужчины с ПГ1 и почечной недостаточностью отмечено значительное снижение концентрации оксалатов в плазме после лечения лантаном (1000 мг три раза в день) [26].

Один из вариантов будущего лечения кишечной гипероксалурии сосредоточен на изменении микробиома с помощью бактерий, разрушающих оксалат, таких как *Oxalobacter formigenes* [30]. *O. formigenes* метаболизирует оксалат в качестве своего единственного источника углерода. Использование определенных антибиотиков, к которым чувствительны бактерии (макролиды, тетрациклины и др.), и наличие сопутствующих патологий (муковисцидоз или воспалительные заболевания кишечника) снижают колонизацию *O. formigenes*, что может способствовать более высокому выделению оксалатов и увеличению образования камней в почках [1].

В исследовании II фазы 12 пациентов с ПГ1 с почечной недостаточностью получали *O. formigenes* (по одной капсуле два раза в день в течение 6 недель) с последующим 4-недельным вымыванием. Хотя эффекты этого краткосрочного лечения были неубедительными, 8 из 12 пациентов решили продолжить 36-месячное одноцентровое открытое расширенное исследование. После первых 12 месяцев лечения уровень оксалатов снизился со 147 до 120 мкмоль/л, а через 24 месяца был дополнительно снижен до 95 мкмоль/л. Важно отметить, что в ретроспективном исследовании у пациентов с ПГ 1-го типа на гемодиализе, которые не получали *O. formigenes*, уровень оксалата не снизился. На основании этих данных многоцентровое плацебо-контролируемое исследование продолжается [26].

Также данная бактерия может секретировать фактор, увеличивающий его секрецию из крови в кишечный тракт через переносчика растворенных веществ – анион-транспортер SLC26A6Y. Для пациентов с кишечной гипероксалурией это может быть способом снижения всасывания оксалатов и выделения их с мочой [30].

Гиперурикемия

У всех пациентов с уратным нефролитиазом наблюдаются гиперурикемия и низкие значения показателей рН мочи [1, 31]. Поэтому важными элементами метафилактики уратного нефролитиаза являются адекватный питьевой

режим, применение цитратных смесей для обеспечения значения рН 6,2–6,8, а также ограничение животного белка для снижения ацидурии и ощелачивания мочи [32].

Препаратом первой линии, применяющейся при гиперурикемии, является аллопуринол. Однако его ингибирующее влияние на ксантиноксидазу может привести к ложному биохимическому улучшению, которое сопровождается накоплением в организме ксантина и развитием ксантинурии. Ксантин растворим в большей степени, чем мочевая кислота, но при высокой концентрации также образует конкременты [32]. При недостаточной эффективности аллопуринола или наличии противопоказаний для его применения назначают фебуксостат – непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы. Данный препарат оказывает минимальное воздействие на другие ферменты, вовлеченные в пуриновый и пиримидиновый обмен. Фебуксостат способствует снижению уровня мочевой кислоты [33]. Описанные выше данные подтверждают ретроспективным исследованием в Китае: у пациентов, принимавших фебуксостат (80 мг/день), уровень мочевой кислоты значительно снизился [34].

Цистинурия

Цистинурия – это наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, при котором наблюдается дефект канального транспорта двухосновных аминокислот, что приводит к увеличению выделения с мочой цистина, орнитина, лизина и аргинина. Цистиновые камни образуются в верхних мочевыводящих путях уже в первом десятилетии жизни и, как правило, бывают большими, коралловидными, двусторонними и часто рецидивирующими [1, 9].

Гипергидратация, ограничение белка в рационе и потребление натрия, достижение оптимального уровня рН позволяют снизить экскрецию цистина и повысить его растворимость. Подщелачивание мочи может не только предотвратить осаждение цистина и образование камней, но и растворить существующие камни. Для растворения камней необходимо поддерживать рН мочи выше 7,5. Однако при таком высоком уровне рН могут выпадать камни из фосфата кальция. В таких случаях гиперкальциурию необходимо строго контролировать с помощью диеты и тиазидной терапии, которая имеет ограничения, а гидратацию следует оптимизировать [35]. Терапевтическими агентами, способными оказать действие на уровень рН при образовании цистиновых камней, являются бикарбонат натрия, ацетозаламид, альфа-липоевая кислота.

Бикарбонат натрия оказывает относительно кратковременный подщелачивающий эффект, а дополнительное потребление натрия может фактически увеличить экскрецию цистина с мочой.

Ацетазоламид – ингибитор карбоангидразы, который увеличивает выделение бикарбоната с мочой и повышает уровень рН мочи, хотя не является терапией первой линии (может вызвать гипоцитратурию и метаболический ацидоз). Ацетазоламид может быть особенно полезен для поддержания высокого ночного рН мочи без необходимости многократных пробуждений или дополнительной ночной подщелачивающей дозы [35].

Альфа-липоевая кислота увеличивает растворимость цистина в моче и предотвращает образование камней. Она может быть полезна в случаях, когда гидратация и подщелачивание сами по себе не дали результата [35].

При отсутствии эффективности указанных препаратов применяются лекарственные агенты на основе тиола.

Аминокислота цистин состоит из двух молекул цистеина, связанных дисульфидной связью. Механизм действия данной группы препаратов заключается в восстановлении дисульфидной связи за счет наличия сульфгидрильной группы и образовании при этом более растворимых дисульфидов тиол-цистеина, которые легче выводятся мочевыделительной системой [35].

Пеницилламин (купренил, пеницилламин-натив) – препарат первого поколения из группы тиолов, производное пенициллина. Почти 70% пациентов прекратили прием пеницилламина из-за побочных эффектов. Также он может подавлять иммунную систему, что увеличивает риск заражения [35].

Тиопронин (тиола, альфа-меркаптопропионилглицин, или альфа-МПП) – это тиоловый препарат второго поколения, который действует аналогично пеницилламину, но примерно на 30% эффективнее (более высокая скорость растворения) со значительно меньшим количеством побочных эффектов. Он получил одобрение на использование в США в 1988 году, поэтому накоплен достаточный опыт применения этого лекарственного препарата. Суточная доза составляет 300 мг три раза в день, но может быть увеличена до 1500 мг/день [35]. Лекарственный препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации¹.

Буцилламин – это препарат третьего поколения на основе тиола, который в настоящее время доступен только в Японии и Южной Корее. Он одобрен только для использования при ревматоидном артрите. Опыт в Азии за более чем 30 лет продемонстрировал низкий профиль токсичности. Было показано, что буцилламин более эффективен, чем тиопронин, по крайней мере в одном из исследований цистинурии. В США проводится исследование фазы 2 для определения его потенциальной клинической полезности при лечении гиперцистинурии. Также данный препарат исследовался на предмет возможной роли в лечении COVID-19 [35].

Каптоприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), обычно используемый при гипертонии, но это также уникальный препарат на основе тиола, который может образовывать смешанные дисульфиды каптоприла и цистеина, которые хорошо растворимы у пациентов с цистинурией. Несмотря на безопасность и небольшое количество побочных эффектов, клиническая эффективность каптоприла у пациентов с цистинурией неопределенна, поскольку различные исследования дали противоречивые результаты. Он может быть наиболее полезен для пациентов с хронической почечной недостаточностью, гипертонией и протеинурией. Однако данный препарат не рекомендуется в качестве монотерапии при цистинурии [35, 36].

Инфекционный нефролитиаз

В большинстве случаев лечение струвитных камней производится посредством хирургических вмешательств, однако медикаментозная терапия, подразумевающая подкисление мочи до уровня 6,2–6,8 при помощи назначения L-метионина, также применяется.

L-метионин – аминокислота с серосодержащими группами – нашла применение в лечении МКБ, вызванной уреазопродуцирующими бактериями. Так, *Corynebacterium urealyticum* является причиной такого редкого заболевания, как инкрустирующий пиелит. Диагноз стоит рассматривать при наличии щелочного pH мочи, струвитной или апатитной кристаллурии, а также кальцификации мочевой системы. Лечение данной патологии носит комплексный характер и включает в себя антибиотикотерапию, например, линезолидом, ванкомицином, дренирование мочевых путей, инстилляцию мочевого пузыря, а также хирургическое вмешательство для удаления кальцификатов. Описывается клинический случай, где пациенту из-за сохранения инкрустированного пиелита был назначен пероральный прием L-метионина после проведенного лечения, и в скором времени кальцификация значительно снизилась [37].

Также агентом, ингибирующим фермент уреазу при лечении МКБ, является ацетогидроксамовая кислота. Однако использование данного препарата связано с потенциально серьезными побочными эффектами, такими как гемолитическая анемия и венозная тромбоэмболия [1]. В литературных источниках рассматривается возможность использования фторида натрия и дубильной кислоты в качестве агентов, способных устранить токсичность ацетогидроксамовой кислоты [38].

Ограничения в метафилактике МКБ

Метафилактика МКБ требует проведения длительных курсов терапии. Однако для многих синтетических препаратов, таких как гидрохлортиазид, аллопуринол, фебуксостат, тиопронин, каптоприл и др., это невозможно из-за проявления их побочных эффектов при удлинении сроков применения. Поэтому фитопрепараты при уролитиазе во многом более предпочтительны: они обладают широтой терапевтических эффектов – антимикробным, противовоспалительным, антиоксидантным, спазмолитическим и обезболивающим, диуретическим и даже литолитическим и литокинетическим [39].

На российском рынке представлены стандартизованные фитопрепараты травы золототысячника, корней любистока лекарственного, листьев розмарина обыкновенного (канефрон, нефростен), а также терпенов: пинен, камфен, цинол, фенхон, борнеол, анетол (роватинекс), показывающие высокую эффективность при метафилактике МКБ [40, 41].

За последние годы на фармацевтическом рынке появились разнообразные варианты фитокомплексов, зарегистрированных как биологически активные добавки (БАД). Эффективность некоторых из них подтверждена клиническими исследованиями, доказывающими нефропротективные свойства и улучшение течения послеоперационного

¹ Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>

периода [42, 43]. Данные варианты могут быть более экономически выгодными, чем рецептурные препараты, их легко включить в повседневный образ жизни пациента [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день для лечения и профилактики рецидивов МКБ активно применяются щелочные цитратные смеси, ингибиторы ксантиноксидазы и другие препараты.

Диуретические препараты из группы тиазидов, длительное время применяющиеся во врачебной практике, не показывают должной эффективности в лечении данной нозологии, кроме того, повышают риск возникновения побочных эффектов, таких как гипокалиемия, подагра и сахарный диабет. Препараты для лечения наиболее тяжелых форм МКБ требуют дальнейших клинических испытаний и введения указанных выше терапевтических агентов во врачебную практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Song L, Maalouf NM. Nephrolithiasis. [Internet] 2020 Mar 9 [cited 2024 Oct 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279069/>
2. Kachkoul R, Touimi GB, El Mouhri G, et al. Urolithiasis: History, epidemiology, aetiological factors and management. *Malays J Pathol.* 2023;45(3):333-352.
3. Prosyannikov MY, Voytko DA, Anokhin NV, et al. A modern view on the screening of urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology.* 2022;15(1):60-66. [Просьянников М.Ю., Войтко Д.А., Анохин Н.В., и др. Современный взгляд на скрининг мочекаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2022;15(1):60-66]. DOI: [10.29188/2222-8543-2022-15-1-60-66](https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-60-66)
4. Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV, et al. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Experimental and Clinical Urology.* 2022;15(2):10-17. [Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2022;15(2):10-17]. DOI: [10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17](https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17)
5. Khan SR, Canales BK. Proposal for pathogenesis-based treatment options to reduce calcium oxalate stone recurrence. *Asian J Urol.* 2023;10(3):246. DOI: [10.1016/J.AJUR.2023.01.008](https://doi.org/10.1016/J.AJUR.2023.01.008)
6. Urolithiasis EAU Guidelines on. Published online 2024. Available from: <https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2024.pdf>
7. Stamatelou K, Goldfarb DS. Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare.* 2023;11(3):424. DOI: [10.3390/HEALTHCARE11030424](https://doi.org/10.3390/HEALTHCARE11030424)
8. Shastri S, Patel J, Sambandam KK, et al. Kidney Stone Pathophysiology, Evaluation and Management: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis.* 2023;82(5):617-634. DOI: [10.1053/J.AJKD.2023.03.017](https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2023.03.017)
9. Ng DM, Haleem M, Mamuchashvili A, et al. Medical evaluation and pharmacotherapeutical strategies in management of urolithiasis. *Therapeutic Advances in Urology.* 2021;13. DOI: [10.1177/1756287221993300](https://doi.org/10.1177/1756287221993300)
10. Shevyrin A.A. Long-term results of the treatment for bilateral dendritic urolithiasis on the background of primary hyperparathyroidism in childhood. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii.* 2019;4:55-58. [Шевырин А.А. Отдаленные результаты лечения двухстороннего коралловогоидного уролитиаза на фоне первичного гиперпаратиреоза в детском возрасте. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2019;4:55-58].
11. Berezhnoy AG, Dunaevskaya SS, Ershov AV. A clinical example of percutaneous nephrolitholapaxy of complete staghorn kidney stone in patient with lumbar renal dystopia. *Siberian Medical Review.* 2021;6:94-98. [Бережной А.Г., Дунаевская С.С., Ершов А.В. Клинический пример перкутанной нефролитотомии полного коралловогоидного камня у пациента с поясничной дистопией почки. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;6:94-98]. DOI: [10.20333/25000136-2021-6-94-98](https://doi.org/10.20333/25000136-2021-6-94-98)
12. Streltsova OS, Grebenkin EV. Modern methods of prevention of infectious and inflammatory complications of contact and extracorporeal lithotripsy. *Experimental and Clinical Urology.* 2019;3:118-125. [Стрельцова О.С., Гребенкин Е.В. Современные методы профилактики инфекционно-воспалительных осложнений контактной и дистанционной литотрипсии. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2019;3:118-125]. DOI: [10.29188/2222-8543-2019-11-3-118-125](https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-3-118-125)
13. Saenko VS, Vinarov AZ, Demidko YuL, et al. Prevalence of kidney stone types among the adult population of the Russian Federation and CIS countries. *RMJ.* 2023;7(4):202-211. [Саенко В.С., Винаров А.З., Демидко Ю.Л., и др. Распространенность видов мочевых камней среди взрослого населения РФ и некоторых стран СНГ. *РМЖ.* 2023;7(4):202-211]. DOI: [10.32364/2587-6821-2023-7-4-202-211](https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-4-202-211)
14. Ene MA, Geavlete PA, Simea CE, et al. The effectiveness of citrates and pyridoxine in the treatment of kidney stones. *J Med Life.* 2023;16(6):856-861. DOI: [10.25122/JML-2023-0234](https://doi.org/10.25122/JML-2023-0234)
15. Prosyannikov MYu, Zolotukhin OV, Madykin YuYu, et al. Lithokinetic therapy after SWL: the possibilities of natural terpenes in combination with vitamin E. *Experimental and Clinical Urology.* 2021;14(1):87-93. [Просьянников М.Ю., Золотухин О.В., Мадькин Ю.Ю., и др. ЛитокINETическая терапия после ДЛТ: возможности натуральных терпенов в комплексе с витамином Е. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2021;14(1):87-93]. DOI: [10.29188/2222-8543-2021-14-1-87-93](https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-87-93)
16. Lim I, Sellers DJ, Chess-Williams R. Current and emerging pharmacological targets for medical expulsive therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022;130(1):16-22. DOI: [10.1111/BCPT.13613](https://doi.org/10.1111/BCPT.13613)
17. Yu ZW, Wang RH, Zhang CC, et al. The efficacy and safety of alpha-adrenergic blockers for medical expulsive therapy in patients with ureteral calculi: A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Medicine.* 2021;100(37):272. DOI: [10.1097/MD.0000000000002722](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002722)
18. Sharma G, Pareek T, Kaundal P, et al. Comparison of efficacy of three commonly used alpha-blockers as medical expulsive therapy for distal ureter stones: A systematic review and network meta-analysis. *International Brazilian Journal of Urology.* 2021;48(5):742-759. DOI: [10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0548](https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0548)
19. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Efficacy and safety of alpha blockers in medical expulsive therapy for ureteral stones: a mixed treatment network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled clinical trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11:291-307. DOI: [10.1080/17512433.2018.1424537](https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1424537)
20. Campschroer T, Zhu X, et al. α-blockers as medical expulsive therapy for ureteric stones: a Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2018;122:932-945. DOI: [10.1111/bju.14454](https://doi.org/10.1111/bju.14454)
21. Bargagli M, Trelle S, Bonny O, et al. Thiazides for kidney stone recurrence prevention. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024;33(4):427-432. DOI: [10.1097/MNH.0000000000000990](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000990)
22. Arivoli K, Valicevic AN, Oerline MK, et al. Preventive Pharmacological Therapy and Risk of Recurrent Urinary Stone Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2024;19(5):565-572. DOI: [10.2215/CJN.0000000000000428](https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000428)
23. Dhayat NA, Bonny O, Roth B, et al. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. *New England Journal of Medicine.* 2023;388(9):781-791. DOI: [10.1056/NEJMOA2209275](https://doi.org/10.1056/NEJMOA2209275)

24. Baiko SV, Korotkov SV, Shturich IP, et al. Primary hyperoxaluria type 1 in children: The first successful experience of combined liver and kidney transplantation. A review and clinical cases. *Nephrology and Dialysis*. 2021;23(2):225-235. DOI: [10.28996/2618-9801-2021-2-225-235](https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2-225-235)
25. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1216-1226. DOI: [10.1056/NEJMOA2021712](https://doi.org/10.1056/NEJMOA2021712)
26. Deiban P, Lieske JC. New therapeutics for primary hyperoxaluria type 1. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31(4):344-350. DOI: [10.1097/MNH.0000000000000790](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000790)
27. Pashkov EA, Korchevaya ER, Faizuloev EB, et al. Potential of application of the RNA interference phenomenon in the treatment of new coronavirus infection COVID-19. *Problems of Virology*. 2021;66(4):241-251. [Пашков Е.А., Корчевая Е.Р., Файзулов Е.Б., и др. Потенциал применения явления РНК-интерференции в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Вопросы вирусологии*. 2021;66(4):241-251]. DOI: [10.36233/0507-4088-61](https://doi.org/10.36233/0507-4088-61)
28. Agrawal N, Dasaradhi PVN, Mohammed A, et al. RNA interference: biology, mechanism, and applications. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003;67(4):657-685. DOI: [10.1128/MMBR.67.4.657-685.2003](https://doi.org/10.1128/MMBR.67.4.657-685.2003)
29. Padda IS, Mahtani AU, Patel P, Parmar M. Small Interfering RNA (siRNA) Therapy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580472/>
30. Burns Z, Knight J, Fargue S, et al. Future Treatments for Hyperoxaluria. *Curr Opin Urol*. 2020;30(2):171-176. DOI: [10.1097/MOU.0000000000000709](https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000709)
31. Kalabekov AA, Kazachenko AV, Ivashchenko VV. Risk factors of calcium and urate nephrolithiasis. Role of the canalicular dysfunction in stone formation. *Experimental and Clinical Urology*. 2016;1:8-14. [Калабеков А.А., Казаченко А.В., Иващенко В.В. Факторы риска кальциевого и уратного нефролитиаза. Роль канальцевых дисфункций в камнеобразовании. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;1:8-14]. URL: <https://euro.ru/summary/factory-riska-kaltsievogo-i-uratnogo-nefrolitiata-rol-kanaltsevykh-disfunktsii-v-kamneobrazo>
32. Gamidov SI, Shatylo TV, Gasanov NG. Urinary tract infection therapy with uric acid nephrolithiasis. *RMJ*. 2019;2:48-52. [Гамидов С.И., Шатыло Т.В., Гасанов Н.Г. Терапия инфекции мочевыводящих путей на фоне уратного нефролитиаза. *РМЖ*. 2019;2:48-52]. URL: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Terapiya_infekcii_mochevyvydyaschih_putey_na_fone_uratnogo_nefrolitiata/
33. Kraev KI, Geneva-Popova MG, Hristov BK, et al. Celebrating Versatility: Febuxostat's Multifaceted Therapeutic Application. *Life*. 2023;13(11):2199. DOI: [10.3390/LIFE13112199](https://doi.org/10.3390/LIFE13112199)
34. Yunhua M, Hao Z, Ke L, et al. Febuxostat Promoted Dissolution of Radiolucent Nephrolithiasis in Patients with Hyperuricemia. *Urol J*. 2020;18(1):34-39. DOI: [10.22037/UJ.V010.5564](https://doi.org/10.22037/UJ.V010.5564)
35. Leslie SW, Sajjad H, Nazzal L. Cystinuria. StatPearls [Internet]. 2023 May 30 [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470527/>
36. Kowalczyk NS, Zisman AL. Cystinuria: Review of a Life-long and Frustrating Disease. *Yale J Biol Med*. 2021;94(4):681-686. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8686768/>
37. Sabiote L, Emiliani E, Kanashiro AK, et al. Oral Acidification with L-Methionine as a Noninvasive Treatment for Encrusted Uropathy. *J Endourol Case Rep*. 2020;6(3):143-146. DOI: [10.1089/CREN.2019.0164](https://doi.org/10.1089/CREN.2019.0164)
38. Svane S, Lyngsie MC, Klitgaard JK, et al. Synergistic inhibition of ureolytic activity and growth of *Klebsiella pneumoniae* in vitro suggests cobinding of fluoride and acetohydroxamic acid at the urease active site and provides a novel strategy to combat ureolytic bacteria. *Heliyon*. 2024;10(10):e31209. DOI: [10.1016/J.HELİYON.2024.E31209](https://doi.org/10.1016/J.HELİYON.2024.E31209)
39. Martov AG, Kruglov VA, Asfandiyarov FR, et al. Phytotherapy for patients with residual upper urinary tract stones after lithotripsy. *Experimental and Clinical Urology*. 2019;1:82-89. [Мартов А.Г., Круглов В.А., Асфандияров Ф.Р., и др. Фитотерапия пациентов с резидуальными конкрементами верхних мочевых путей после литотрипсии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;1:82-89]. DOI: [10.29188/2222-8543-2019-11-1-82-88](https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-1-82-88)
40. Tsukanov AY, Matveev EV. Phytoneering in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):977-980. [Цуканов А.Ю., Матвеев Е.В. Фитониринг в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):977-980]. DOI: [10.26442/20751753.2021.12.201328](https://doi.org/10.26442/20751753.2021.12.201328)
41. Rudenko VI, Demidko YuL. Clinical significance of Rowatinex in the treatment and metaphylaxis of urolithiasis. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2022;4:28-32. [Руденко В.И., Демидко Ю.Л. Клиническое значение Роватинекса в лечении и метафилактике мочекаменной болезни. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2022;4:28-32]. DOI: [10.46393/27132129_2022_4_28](https://doi.org/10.46393/27132129_2022_4_28)
42. Bryukhanov VM, Zharikova GV. Modern concepts of methods of treatment of urolithiasis. *Bulletin of Medical Science*. 2018;1:42-54. (In Russ.). [Брюханов В.М., Жарикова Г.В. Современные представления о методах лечения мочекаменной болезни. *Бюллетень медицинской науки*. 2018;1:42-54].
43. Neymark AI, Neymark BA, Nozdrachev NA, et al. The effect of the phytocomplex Renotinx® on postoperative period after external shock wave lithotripsy in patients with urolithiasis. *Urology reports*. 2021;11(1):49-54. [Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А., и др. Влияние фитокомплекса Ренотинкс® на течение послеоперационного периода после дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных мочекаменной болезнью. *Урологические ведомости*. 2021;11(1):49-54]. DOI: [10.17816/uroved34756](https://doi.org/10.17816/uroved34756)
44. Segall M, Mousavi A, Eisner BH, et al. Pharmacologic treatment of kidney stones: Current medication and pH monitoring. *Actas Urológicas Españolas*. 2024;48(1):11-18. DOI: [10.1016/j.acuroe.2023.11.008](https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2023.11.008)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Юдакова Т.В. – написание текста. Шарахова Е.Ф. – концепция статьи, редактирование. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. Yudakova T.V.: writing of the text. Sharahova E.F.: article concept, editing. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.