



Цитратная метафилактика в лечении уратного нефролитиаза

Д.м.н., проф. Н.К. ДЗЕРАНОВ, д.м.н. Д.А. БЕШЛИЕВ,
Е.В. ЧЕРЕПАНОВА

Наибольшее число операций и инвазивных вмешательств в урологии до сих пор выполняют в связи с мочекаменной болезнью (МКБ). В разных регионах удельный вес МКБ среди всех урологических заболеваний колеблется от 25,2% (Уральский регион) до 41,5% (Восточно-Сибирский регион). В целом по Российской Федерации абсолютное число зарегистрированных больных МКБ с 2002 по 2006 г. увеличилось на 9,2%, а показатель, рассчитанный на 100 тыс. населения, – на 9,3%, т.е. с 440,5 до 481,6 случаев [8].

Введение

Существуют эндемичные по МКБ районы. В России в районах с сухим и жарким климатом (Северный и Южный Кавказ) регистрируется высокий уровень заболеваемости уратным нефролитиазом. У жителей Крайнего Севера риск развития МКБ повышен в связи с климатическими особенностями, дефицитом инсоляции, избытком кальциевых солей в питьевой воде, недостатком витаминов в питании. Нефролитиаз является полиэтиологическим заболеванием, при этом у разных больных (или групп больных) в генезе мочевых конкрементов могут принимать участие различные этиологические факторы или их сочетание.

В структуре заболеваемости МКБ в последние годы наблюдается увеличение частоты встречаемости уратного уролитиаза до 20–30%. Число пациентов с

уратным уролитиазом постоянно растет, что объясняется увеличением продолжительности жизни людей, а также влиянием факторов риска: гиподинамии, которая приводит к нарушению фосфорно-кальциевого пуринового обмена, повышенного потребления белковых продуктов и алкоголя, приема некоторых лекарственных средств [17]. Наследственная предрасположенность отмечается почти у 46% больных МКБ, особенно при уратном нефролитиазе [9]. Заболевание регистрируется чаще у мужчин в возрасте 40–60 лет, то есть в наиболее активный период трудовой деятельности. Чаще всего уратный нефролитиаз наблюдается у пациентов с установленным диагнозом «подагра». Причинами образования уратных камней могут быть и факторы местного характера: инфекция мочевыводящих путей, анатомические и патологические

изменения в верхних мочевыводящих путях, приводящие к нарушению адекватного оттока мочи из почек, дисметаболические процессы в организме и почках, расстройство микроциркуляции, усиленное выделение литогенных веществ, нарушение баланса между ингибиторами и промоторами кристаллообразования, стойкие сдвиги кислотности мочи.

Благодаря внедрению современных технологий в диагностику и лечение МКБ частота проявления коралловидной формы уратного нефролитиаза стала крайне редкой, однако отмечена тенденция к увеличению частоты более легких форм. Ультразвуковое исследование и экскреторная урография не всегда позволяют определить количество и размер рентгеннегативных камней. Внедрение в клиническую практику современных методов компьютерной визуализации (спиральная компьютерная томография с денситометрией, мультиспиральная компьютерная томография с трехмерной визуализацией) позволяет со стопроцентной достоверностью установить диагноз, определить показания и оценить эффективность различных методов лечения больных уратным уролитиазом.

Ураты – производные мочевой кислоты в нерастворимой кетоформе – составляют до 19% всех мочевых камней, образуются в резко кислой моче при pH 5,0–5,8. Это конкременты, как правило, округлой формы, нередко уплощен-



ные, без отростков, ярко-желтого, оранжевого, иногда буроватого цвета, плотной консистенции. Патогенез уратного литиаза связан с метаболизмом мочевой кислоты в организме. Мочевая кислота (2,6,8-триоксипурин) – продукт взаимодействия аденина и гуанина, возникающий вследствие превращения гипоксантина в ксантин. В организме человека мочевая кислота образуется во всех тканях, но главным образом в печени в результате распада нуклеотидов, дезаминирования аминопуринов и окисления образовавшихся оксипуринов – гипоксантина и ксантина – при участии ксантиноксидазы [3, 17]. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови колеблется в пределах 0,12–0,47 ммоль/л. В настоящее время нормой уровня мочевой кислоты в сыворотке крови принято считать значения 0,16–0,38 ммоль/л. Повышение уровня мочевой кислоты свидетельствует о гиперурикемии. Нормальное содержание мочевой кислоты в суточной моче – 1,4–4,2 ммоль/л, увеличение экскреции выше данного порога расценивается как гиперурикурия.

Одной из причин увеличения концентрации мочевой кислоты в крови является повышенное потребление белка на фоне уменьшения двигательной активности. Так, среди лиц умственного труда заболеваемость уратным уролитиазом в 3 раза выше, чем у людей, занятых физическим трудом. Помимо избыточного питания гиперурикемии способствует употребление спиртных напитков: доказана способность алкоголя блокировать выделение почками мочевой кислоты, вызывая ее повышенное содержание в крови. Повышение содержания мочевой кислоты в моче наблюдается при онкологических и гематологических заболеваниях, особенно в периоды проведения цитостатической или лучевой терапии. Это связывают с усиленным нуклеопротеиновым катаболизмом опухолевых клеток, а также с массивным разрушением тканей и форменных элементов крови в процессе цитостатической и лучевой терапии. Мочевая кислота может

накапливаться при приеме некоторых лекарственных средств: мочегонных, антибиотиков, кортикостероидных гормонов. В последнее время появились сведения о формировании уратных камней у лиц, длительное время принимавших слабительные.

Механизм образования уратных камней, равно как и камней другого состава, зависит от физико-химических процессов, происходящих как на уровне организма в целом, так и мочевой системы. Процесс камнеобразования проходит ряд стадий от насыщения и перенасыщения мочи солями к фазам энуклеации, кристаллизации и роста кристаллов до клинически значимых размеров при отсутствии механизмов ингибирования роста кристаллов [12, 15, 22]. В генезе уратного уролитиаза различают как общие для камнеобразования причины, так и связанные с расстройством солевого обмена, однако формирование уратных конкрементов имеет отличия от литогенеза других видов камней, так как оно является следствием нарушений пуринового обмена.

Необходимым условием образования уратного камня является резко кислая реакция мочи. Мочевая кислота в кетоформе обладает слабокислотными свойствами и растворима только в слабокислой и щелочной средах. При pH выше 6,5 мочевая кислота хорошо диссоциирует и выделяется в енольной (растворимой) форме. При pH мочи менее 5,5 происходит ее перенасыщение кристаллами мочевой кислоты, которые выпадают в осадок и служат остовом для образования камня [15]. При снижении pH растворимость мочевой кислоты резко уменьшается и происходит кристаллизация. Стойкий ацидоз мочи замедляет растворимость мочевой кислоты и способствует образованию уратных конкрементов. Постоянное подкисление мочи объясняется повышенной секрецией ионов аммония почечными канальцами. Установлено, что у больных уратным уролитиазом отмечается высокий уровень мочевой кислоты, уменьшение содержания лимон-

ной кислоты, снижение концентрации глутамина, а также выделяемых натрия и калия. Содержание аммиака по отношению к натрию и калию увеличено, что связано с постоянным ацидозом мочи. Таким образом, важными процессами, влияющими на pH окончательной мочи, являются ацидогенез и аммониегенез. Нарушение регуляции этих процессов может привести к их активации и резко кислой реакции мочи [15]. Накопление мочевой кислоты возможно, если:

- 1) аммиак быстрее, чем обычно, включается в метаболиты для построения пуринового ядра;
- 2) происходит уменьшение выделения уратов вследствие их усиленной реабсорбции;
- 3) понижается выделение мочевой кислоты вследствие нарушения функции печени и аккумуляции уратов.

В норме организм регулирует процессы образования и выделения мочевой кислоты. При нарушении пуринового обмена данный баланс нарушается и возникает гиперпродукция мочевой кислоты, которая проявляется гиперурикемией и гиперурикурией. Кристаллурия в виде фиксированных микролитов на эпителии почечного сосочка у больных с гиперурикемией приводит к развитию асептического некроза эпителия, который, отторгаясь, в условиях повышенного содержания мочевой кислоты может стать ядром будущего конкремента. При подагре, также обусловленной нарушением обмена мочевой кислоты, несмотря на частое поражение почек, образование камней происходит редко – в 8,1% случаев. В образовании уратного конкремента принимают участие и местные факторы в почке. Среди них, наряду с нарушениями процессов реабсорбции мочевой кислоты в канальцах и ее выведения из организма, большое значение имеют сосудистые изменения, которые приводят к развитию интерстициального нефрита и нарушениям энзимной системы почки – деятельности ферментов, которые транспортируют и инактивируют мочевую кислоту.



Таблица 1. Распределение камней по их размерам в исследуемой группе

Размер камней, см	Количество камней	
	абсолютное	%
≤ 1,0	145	48,9
от 1,1 до 1,5	77	26,0
от 1,6 до 2,0	45	15,2
от 2,1 до 2,5	17	5,8
от 2,5 и более	12	4,1
Всего	296	100

Уратный уролитиаз – единственная форма МКБ, при которой основным методом лечения является литолитическая (камнерастворяющая) терапия. Данный метод применяется более 40 лет и связан с использованием препаратов, содержащих цитратные смеси (Блемарен и др.). Исследования эффективности метода как монотерапии, так и в сочетании с дренированием почки продолжают до настоящего времени [19, 20]. Некоторые авторы [2, 23] рекомендуют в течение 3 недель перед дистанционной литотрипсией (ДЛТ) назначать больным с уратными камнями цитратные препараты (Блемарен) для подщелачивания мочи и частичного растворения и разрыхления камня. Блемарен перед ДЛТ назначался не только при уратных, но и при кальций-оксалатных и смешанных уратно-оксалатных камнях. Авторы в своих исследованиях доказали, что прием Блемарена перед ДЛТ позволяет не только уменьшить объем камня, но и снизить его структурную плотность, стабилизировать кристаллизационные процессы в моче за счет нор-

мализации рН, что, в свою очередь, может быть мерой профилактики повторного камнеобразования.

Материалы

Исследование было посвящено оценке эффективности литолитической терапии и ее оптимизации при различных клинических вариантах уратного нефролитиаза. В исследуемую группу вошли 158 больных уратным нефролитиазом, находившихся на лечении в НИИ урологии МЗ РФ и ГКУБ № 47 г. Москвы. Размер анализируемых камней варьировал в пределах от 7 до 35 мм, средний размер камней в первой группе составил $16,7 \pm 5,2$ мм, во второй группе – $16,4 \pm 5,3$ мм (табл. 1). Распределение больных по половозрастным характеристикам представлено в таблице 2.

Пациенты были распределены на две группы по 50 человек: больные первой группы получали литолитическую терапию на фоне недренированной почки, пациентам второй группы проводилась литолитическая терапия на фоне дренирования почки внутренним катетером stent. Внутренний стент у 28 боль-

ных был установлен в плановом порядке, а в 22 случаях – в экстренном порядке при камнях мочеочника для восстановления адекватного оттока мочи и проведения литолитической терапии. 58 больным литолитическая терапия была назначена после перкутанной литотрипсии, трансуретральной контактной литотрипсии или ДЛТ. В 63,5% случаев у больных наблюдалось сочетание гиперурикурии и гиперурикемии, при этом диагноз «подагра» зафиксирован в 34,7% случаев. Поскольку механизм действия цитратной смеси Блемарена направлен на превращение нерастворимой кетоформы мочевой кислоты в растворимую енольную форму с образованием средней соли мочевой кислоты с высокой растворимостью, данный препарат был применен у всех больных.

Методика литолитической терапии

В связи с суточными колебаниями рН мочи однократное исследование является недостаточным, поэтому нами была разработана схема, при которой пациенту перед назначением лечения рекомендовалось в течение 4–5 дней строго в определенные часы (7 ч, 14 ч и 19 ч) замерять рН мочи. Пищевой рацион больных в эти дни должен оставаться неизменным. По полученным данным вычислялся средний показатель рН в утренние, обеденные и вечерние часы. Вслед за этим пациенту давались рекомендации по изменению диеты и рациона питания: равномерно в течение суток увеличить потребление жидкости до 2,5–3,0 л, резко ограничить потребление жирных бульонов, мясных продуктов и всех видов алкоголя. Вновь рекомендовалось в течение 5 дней замерять рН мочи в строго обозначенное время для получения средних величин. Только при изменении диеты у 28,6% больных диагностировано снижение уровня мочевой кислоты в моче. Несмотря на это, всем пациентам был рекомендован Блемарен, схема приема которого зависела от средних суточных показателей рН.

Таблица 2. Распределение больных уратным уролитиазом по возрасту и полу

Возраст больных, лет	Мужчины	Женщины	Всего
17–20	4 (100%)	-	4 (2,5%)
21–30	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (4,4%)
31–40	12 (66,7%)	6 (33,3%)	18 (11,4%)
41–50	26 (70,3%)	11 (29,7%)	37 (23,4%)
51–60	22 (47,8%)	24 (52,2%)	46 (29,1%)
61–70	22 (61,1%)	14 (38,9%)	36 (22,8%)
71 и старше	1 (10,0%)	9 (90,0%)	10 (6,3%)
Всего	93 (58,9%)	65 (41,1%)	158 (100%)



Учитывая тот факт, что поддержание рН мочи в диапазоне 6,8 способствует профилактике рецидива, а литолиз эффективен в диапазоне 7,0–7,2, можно сделать вывод о необходимости назначить Блемарен трехкратно начиная с 1 таблетки (табл. 3). Контрольное обследование через 5 дней показало нужный уровень в утренней порции, однако дневные и вечерние показатели рН не достигли требуемых показателей (табл. 4). Следовательно, дозировку Блемарена необходимо увеличить до 1,5 таблеток в утреннее и дневное время, тогда как вечернюю дозу оставить прежней. Только при достижении в трех показателях колебания рН мочи в диапазоне 7,0–7,2 возможно достичь желаемого результата литолитической терапии. Литолическая терапия у пациентов осуществлялась под контролем кислотности мочи и показателей пуринового обмена и с контрольным их исследованием через месяц. У 10 (20%) больных с гиперурикемией помимо Блемарена в комплексную терапию был включен аллопуринол 300 мг 3 раза в в день. У 37 (73,3%) пациентов из первой группы и у 40 (80,0%) пациентов из второй группы при контрольном обследовании через месяц после начала литолитической терапии удалось достигнуть полного растворения уратных камней. У 5 (10,0%) пациентов из первой группы и 5 (10,0%) пациентов из второй группы при контрольном обследовании выявлено уменьшение размера уратных камней, в связи с чем литолитическая терапия у этих пациентов была продолжена еще в течение месяца, поскольку у большинства из них были камни размером более 2,5 см. При очередном контрольном обследовании через месяц данных, подтверждающих наличие камней у этих больных, не было выявлено. Таким образом, эффективность литолитической терапии составила 83,3% и 90,0% соответственно. Оставшимся 8 (16,0%) пациентам из первой группы и 5 (10,0%) пациентам из второй группы в связи с отсутствием положительного эффекта от литолитической терапии была выполнена ДЛТ, что позволило добиться полной фрагментации уратов у всех 13 пациентов.

Таблица 3. Показатели рН мочи до лечения Блемареном

Дата измерения	Время измерения		
	7 ч	14 ч	19 ч
День 1	5,2	5,6	5,4
День 2	5,6	5,2	6,2
День 3	7,0	6,0	5,8
День 4	7,1	5,8	7,0
Среднее значение	6,12	5,65	6,1

Таблица 4. Показатели рН мочи после диеты и лечения Блемареном

Дата измерения	Время измерения		
	7 ч	14 ч	19 ч
День 1	7,2	6,2	6,4
День 2	6,8	5,8	6,4
День 3	7,0	6,8	6,0
День 4	7,4	5,4	7,0
Среднее значение	7,1	6,3	6,45

Спектральный состав выведенных или удаленных фрагментов конкремента (в том числе при ретроспективном изучении) показал, что в 56,7% случаев камни состояли из безводной мочевой кислоты, в 26,7% случаев – из дигидрата мочевой кислоты, и в 11,7% случаев было обнаружено сочетание дигидрата мочевой кислоты и безводной мочевой кислоты с уратом аммония. В 5,0% случаев камни состояли из урата аммония, которые не поддались литолитической терапии и были подвергнуты оперативному вмешательству. Применение препарата Блемарен перед проведением литолитической терапии у 38 больных позволило существенно уменьшить количество и мощность ударно-волновых импульсов при дроблении камней (в отличие от больных, которым не назначался Блемарен), что еще раз подтверждает выводы, сделанные профессором Л.М. Рапортом [2].

Выводы

Исследование рН мочи у больных МКБ должно стать таким же обя-

зательным методом контроля, как определение глюкозы крови у больных сахарным диабетом. Цитратные смеси следует назначать только после изучения метаболических процессов в крови и моче больного МКБ, литолитическая терапия также должна проводиться и корректироваться с учетом этих данных. Назначение цитратных смесей существенно снижает плотность имеющегося в мочевой системе камня и значительно облегчает его последующее дистанционное или контактное разрушение, повышая эффективность литолитической терапии до 80%. Внутренний стент не является противопоказанием для назначения цитратной смеси, в отличие от нефростомического дренажа. Применение Блемарена под контролем врача-уролога позволяет в 83,3% случаев добиться полного растворения камня в течение 1,5–2 месяцев. Не менее важным условием является желание самого больного избавиться от камня, для этого необходимо строго придерживаться назначений уролога. ☺