



Современные подходы к патогенезу, лечению и метафилактике уратного уролитиаза

С.Х. Аль-Шукри, д.м.н., проф., М.Н. Слесаревская, к.м.н., И.В. Кузьмин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Маргарита Николаевна Слесаревская, mns-1971@yandex.ru

Для цитирования: Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В. Современные подходы к патогенезу, лечению и метафилактике уратного уролитиаза // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 16. С. 46–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-16-46-50

Статья посвящена вопросам патогенеза, лечения и метафилактики уратного уролитиаза. Рассмотрены общие профилактические мероприятия при мочекаменной болезни и специфическая метафилактика в отношении уратного уролитиаза. Подробно описан механизм литолитического действия цитратных смесей. Представлены результаты современных отечественных исследований эффективности и безопасности литолитической терапии уратного нефролитиаза как в режиме монотерапии, так и в сочетании с дистанционной литотрипсией.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, уратный уролитиаз, профилактика, метафилактика, цитратные смеси, Блемарен

Мочекаменная болезнь (МКБ) – широко распространенное заболевание, которым страдают до 13% населения во всем мире [1]. Заболеваемость МКБ неуклонно растет, приблизительно удваиваясь каждые 20 лет [2]. Подобная тенденция характерна и для Российской Федерации. Например, в период с 2005 по 2016 г. число больных уролитиазом увеличилось на 34% [3]. Несмотря на успехи, достигнутые при изучении патогенеза МКБ, разработку и внедрение новых методов профилактики и высокотехнологичных оперативных

методов лечения, рецидивы уролитиаза возникают у 11% пациентов уже через два года и 39% пациентов через 15 лет после удаления конкремента [4].

Последние годы в структуре заболеваемости МКБ растет частота встречаемости уратного уролитиаза. Доля мочекислых камней составляет в среднем 10–15% среди всех конкрементов, причем она повышается с возрастом [5]. По-видимому, это связано с изменениями метаболизма и сопутствующими заболеваниями у пожилых пациентов [6]. Кроме того, отмечено постепенное увеличение доли уратного

уролитиаза в общей структуре МКБ, что в значительной степени обусловлено большим распространением метаболических нарушений, в частности ожирения и сахарного диабета второго типа [5]. При уратном уролитиазе часто выявляют повышение уровня мочевой кислоты в сыроворотке крови и моче вследствие нарушения пуринового обмена в организме. Уровень мочевой кислоты зависит от множества факторов, в том числе расы, пола, возраста, особенностей химического состава воды и почвы в месте проживания. На пуриновый обмен также значительно влияет алиментарный фактор. Например, повышенное потребление продуктов, содержащих белок как животного, так и растительного происхождения, приводит к увеличению содержания мочевой кислоты [7]. Причинами гиперурикемии могут быть онкологические и гематологические (миело- и лимфопролиферативные) заболевания. В подобных случаях гиперурикемия свидетельствует об усиленном нуклеопротеиновом катаболизме опухолевых клеток, особенно при проведении цитостатической терапии [8].



В патогенезе уратного уролитиаза играют роль нарушение баланса ферментных систем, повышенный уровень экзогенных пуринов, дегидратация, длительный лихорадочный период, которые через гендерные и генетические факторы могут реализовываться в предикторы развития заболевания [5]. Известно, что уратные камни состоят из натриевых, аммониевых и кальциевых солей мочевой кислоты. Мочевая кислота попадает в первичную мочу посредством клубочковой фильтрации и секреции, ее большая часть впоследствии реабсорбируется. Выделение почкой мочевой кислоты регулируется посредством особых белков-транспортеров URAT1 (SLC22A12) и hNPT4 (SLC17A3). Изменения в их функционировании могут вызывать как повышение, так и понижение экскреции мочевой кислоты [9]. В организме человека в отличие от других млекопитающих не вырабатывается фермент уриказа, превращающий мочевую кислоту в аллантоин, что может приводить к значительному росту концентрации мочевой кислоты в плазме крови.

Ключевой момент в уратном камнеобразовании – адгезия микрокристаллов мочевой кислоты к апикальной мембране нефротелия [10]. В экспериментах доказано, что кристаллы мочевой кислоты связываются с поверхностью нефроэпителиальных клеток, причем скорость связывания зависит от концентрации мочевой кислоты в моче. Этот процесс регулируется находящимися в моче гликопротеинами остеоопонтином, нефрокальцином, уромодулином (белком Тамма – Хорсфалла) и гликозаминогликанами [11, 12].

Гиперурикемия – фактор риска уратного уролитиаза, но только при гиперурикозурии. Вероятно, этим объясняется тот факт, что при подагре МКБ развивается только у 10–20% пациентов [13]. Уратное камнеобразование может наблюдаться и при нор-

мальной экскреции мочевой кислоты с мочой в условиях ослабления аммониегенеза, приводящего к снижению pH мочи. Подкислению мочи способствует уменьшение содержания NH_3 в медулярном интерстициальном компартменте из-за низкой интенсивности аммониегенеза или поражения мозгового слоя почек [14]. Уменьшение значения pH мочи приводит к усилению мочекислового кристаллообразования даже при наличии в моче молекул, ингибирующих этот процесс [15].

К основным целям терапии уратного уролитиаза относятся нормализация пуринового обмена, растворение камня, предотвращение камнеобразования. Метафилактика предусматривает проведение комплекса мероприятий общего оздоровительного характера, медикаментозную терапию, использование различных методов хирургического, противорецидивного лечения, направленных на избавление пациента от камня и предупреждение рецидива после самостоятельного отхождения конкремента или его удаления оперативным путем. Метафилактика после различных видов хирургического вмешательства должна начинаться со дня выписки пациента из стационара и продолжаться пожизненно. Выделяют периоды ранней послеоперационной и динамической метафилактики МКБ.

Прежде чем приступить к профилактике и метафилактике МКБ, необходимо оценить факторы риска, для чего выполнить биохимический анализ мочи с расчетом суточной экскреции креатинина, кальция, натрия, калия, фосфора, магния, уратов, оксалатов, цитрата, аммония и цистина. Результаты pH-метрии мочи могут существенно варьироваться в зависимости от приема пищи, а также времени суток, поэтому исследование нужно проводить четыре раза в день. Альтернативный метод опреде-

ления величины экскреции катионов и анионов мочи – вычисление отношения исследуемого вещества к креатинину мочи в разовой порции мочи [16–18]. Последние годы значительное внимание уделяется инфекционно-воспалительным процессам в почках как важному фактору патогенеза уролитиаза, в том числе уратного [19]. Адекватное лечение мочевой инфекции также можно рассматривать как одно из направлений метафилактики МКБ.

Общие профилактические мероприятия должны проводиться всем больным, имеющим факторы риска развития МКБ. Эти мероприятия включают в себя рекомендации по диете и питьевому режиму [20, 21]. Необходимо увеличить потребление жидкости до 2,5–3,0 л в сутки, причем диурез должен составлять 2,0–2,5 л в сутки, удельный вес мочи рекомендуется поддерживать на уровне 1010 г/л. Пища должна содержать большое количество клетчатки. Потребление кальция должно быть в пределах 1000–1200 мг/сут. У больных с повышенной экскрецией натрия следует ограничивать потребление поваренной соли до 4–5 г/сут, что позволит уменьшить экскрецию кальция и фосфатов. Ограничение употребления белка животного происхождения (0,8–1,0 мг/кг массы тела в сутки) позволяет снизить экскрецию мочевой кислоты и повысить уровень pH мочи [22]. С осторожностью нужно принимать витамины, особенно аскорбиновую кислоту [23]. Риск уратного уролитиаза помогают снизить физические нагрузки. Эмоциональный стресс приводит к увеличению уровня глюкокортикоидов и катехоламинов в крови и в конечном итоге к гиперкальциурии [24].

После оперативного удаления уратных камней назначение цитратной терапии способствует снижению частоты рецидивов камнеобразования до 7,7% по сравнению с 42,3% у пациентов,



которым цитратная терапия не проводилась [25].

Растворение камня (литолитиз) заключается в ощелачивании мочи за счет перорального приема цитратных смесей или двууглекислого натрия. Основным показателем правильно происходящего литолитиза – динамика рН мочи. При этом следует назначать цитраты и подбирать их дозу не по однократному исследованию рН мочи, а по средним показателям суточного колебания рН. Необходимо добиваться, чтобы уровень рН мочи находился в диапазоне 6,2–6,8. В пределах данных значений рН растворение камня происходит наиболее эффективно, а при более высоких уровнях рН возрастает риск формирования конкрементов из фосфата кальция [26].

В России в качестве средства для литолитической терапии уратного нефролитиаза на протяжении длительного времени успешно применяется алкализующая цитратная смесь (Блемарен®). Механизм литолитического действия цитратных смесей может быть описан следующим образом. Цитратная смесь представляет собой буферную систему, вызывающую ощелачивание мочи в результате гидролиза с образованием ионов сильного основания и слабой кислоты. Цитрат инактивирует фосфатзависимую глутаминазу, что ведет к угнетению аммонигенеза, усилению выделения натрия и калия с мочой и повышению рН. Сам процесс растворения камней происходит вследствие замещения водорода в гидроксильных группах мочевой кислоты во втором и шестом положениях пуринового ядра на щелочные металлы цитратной смеси. При приеме Блемарена происходит дозозависимое смещение рН мочи до нейтрального или щелочного значений без изменения кислотно-основного баланса крови.

В среднем пациенту требуется 6–18 г препарата в сутки, разделенных на три приема. Дозы

препарата для профилактики и литолитиза различаются из-за необходимости в последнем случае поддержания более высоких значений рН мочи и соответственно приема препарата в больших дозах.

При проведении литолитической терапии достоверно растворимы только мочекислые камни, в то время как камни из солей мочевой кислоты (урат натрия и урат калия) растворяются хуже. Камни из урата аммония практически нерастворимы, поэтому дополнительное назначение препаратов калия способствует переводу солей мочевой кислоты в ураты калия, растворимость которых выше.

Принципиальное преимущество Блемарена перед другими цитратными смесями заключается в преобладании в нем лимонной кислоты над ее солью, а также в том, что значительную часть буферной функции выполняет гидрогенкарбонат калия. Низкий уровень натрия в препарате ускоряет растворение мочевой кислоты в канальцах и предотвращает ее дальнейшую кристаллизацию [27]. Ограниченное количество калия в препарате позволяет расширить показания к его применению в тех случаях, когда уровень калия в крови имеет клиническое значение. Целесообразно отметить, что эффективность цитрата может снижаться при хронической мочевой инфекции, поскольку под воздействием бактерий из цитрата в моче образуется избыточное количество аммониевого аниона. В результате дополнительный сдвиг рН сочетается с падением содержания цитрата (бактериальной гипоцитратурией) и как следствие с уменьшением выраженности всех метаболических эффектов цитрата, в том числе влияния на магний-аммониевые фосфаты.

Биодоступность цитрата при пероральном приеме лимонной кислоты и ее солей приближается к 100%. Часть его быстро окисляется до углекислого газа

и воды. Образующиеся при этом излишки щелочных катионов экскретируются почками в течение 24–48 часов, не изменяя кислотно-основного баланса крови. В случае длительной терапии суточная экскреция соответствует их суточному поступлению. Неметаболизированная часть цитрата экскретируется почками, усиливая сдвиг рН в щелочную сторону, что дополнительно увеличивает его концентрацию в моче. Это можно объяснить двумя факторами. Во-первых, происходит повышение секреции цитрата почечными канальцами. Во-вторых, замедляется его реабсорбция в результате перехода цитрата из двухвалентной в трехвалентную форму, не реабсорбирующуюся в канальцах.

Цитрат связывает ионы кальция на всем пути – от желудочно-кишечного тракта, где он снижает всасывание кальция, до мочевых путей, где этот эффект наиболее выражен из-за наибольшей концентрации цитрата. Кроме того, благодаря способности стабилизировать растворы цитрат препятствует процессам кристаллизации в моче. Цитрат уменьшает экскрецию аммония и увеличивает экскрецию калия. Комплексное влияние цитрата на физико-химическое состояние мочи приводит к повышению растворимости уратов, кальциатов, оксалатов, комплексных магний-аммониевых фосфатов и некоторых других солей, способствуя торможению камнеобразования и растворению уже сформированных конкрементов.

Камнерастворяющую терапию рекомендуют проводить на протяжении четырех недель – шести месяцев. Длительность профилактики рецидивов уролитиаза индивидуальна. Принимая Блемарен® и соблюдая рекомендованную диету, больной должен регулярно измерять и контролировать рН мочи утром, в обед и вечером. Спустя четыре-пять дней



снова выводятся средние показатели рН. Увеличивать дозу Блемарена рекомендуется постепенно – по полтаблетки, чтобы не было резких колебаний рН. Во время лечения Блемареном необходимо обеспечить снижение концентрации мочи за счет ее разведения, для чего рекомендуется употреблять больше 1,5 л жидкости в сутки. Кроме того, важно соблюдать диету, показанную при соответствующих нарушениях обмена.

К настоящему времени опубликовано значительное число исследований, доказывающих эффективность и безопасность применения цитратных смесей как для растворения конкрементов, так и в качестве профилактики рецидива камнеобразования. О.В. Константинова и соавт. (2015) изучали эффективность Блемарена в лечении больных мочекаменной болезнью и кальций-оксалатным уролитиазом. В течение двух – восьми лет они наблюдали 154 больных уролитиазом, из них 46 пациентов с мочекаменной болезнью и 88 пациентов – с кальций-оксалатной формами заболевания. Было установлено, что при проведении в течение 1,5–3,5 месяцев литолиза конкрементов размерами от 0,5 до 2,5 см в отсутствие инфекционно-воспалительных процессов в почках положительный эффект – полный или час-

тичный литолиз достигнут у всех больных с мочекаменной болезнью. Растворение камней имело место в 52,9% случаев, частичное растворение камней с дальнейшим их отхождением – в 29,4% случаев. У 17,7% пациентов отмечался неполный литолитический эффект без отхождения конкрементов [28].

Эффективность алкализующей цитратной смеси в качестве литолитической терапии изучали Е.В. Шпотъ и соавт. (2012). В исследовании были включены 35 больных уратным нефролитиазом, терапия продолжалась от двух до шести месяцев, размеры конкрементов составили от 0,4 до 3,7 см. Через четыре месяца от начала лечения наблюдалась существенная положительная динамика клинического течения МКБ – у 54,3% больных зарегистрирован литолиз. Высокая эффективность применения цитратной смеси была в группе пациентов с резидуальными камнями почек после хирургического вмешательства – у 34,2% больных конкременты уменьшились в размерах [29]. При наличии крупных конкрементов перед планируемыми сеансами дистанционной литотрипсии целесообразно назначить препараты для перорального литолиза [30]. Это позволит уменьшить плотность конкрементов, что

в свою очередь приведет к увеличению эффективности дистанционной литотрипсии [31]. В исследовании С.Х. Аль-Шукри и соавт. (2016) показано, что проведение цитратной терапии перед дистанционной литотрипсией способствовало снижению структурной плотности конкрементов и уменьшению их размеров. Кроме того, при выполнении дистанционной литотрипсии для мелкодисперсного разрушения камня требовалось меньшее количество импульсов, что повышало эффективность лечения при минимальной травматизации почки. При этом длительность цитратной терапии, проводимой с целью подготовки к дистанционной литотрипсии, должна составлять не менее четырех недель [15].

Таким образом, прием цитратных смесей – эффективный и безопасный метод лечения уратного уролитиаза, который успешно применяется не только самостоятельно, позволяя добиться растворения конкремента, но и в комбинации с другими методами (дистанционной литотрипсией, чрескожной нефролитотрипсией). Современный уровень знаний о МКБ позволяет считать цитратную терапию научно обоснованным подходом к лечению и метафилактике уратного уролитиаза. ☺

Урология

Литература

1. *Attanasio M.* The genetic components of idiopathic nephrolithiasis // *Pediatr. Nephrol.* 2011. Vol. 26. № 3. P. 337–346.
2. *Romero V., Akpınar H., Assimos D.G.* Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors // *Rev. Urol.* 2010. Vol. 12. № 2–3. P. e86–96.
3. *Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. и др.* Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005–2016 годы) // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2018. № 4. С. 4–14.
4. *Rule A.D., Lieske J.C., Li X. et al.* The ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 25. № 12. P. 2878–2886.
5. *Дутов В.В.* Растворение камней почек: кому? когда? как? // *Медицинский совет.* 2016. № 9. С. 84–90.
6. *Агеносов М.П., Каган О.Ф., Хейфец В.Х.* Особенности клинического течения мочекаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста // *Урологические ведомости.* 2017. Т. 7. № 4. С. 53–59.
7. *Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М. и др.* Уратный нефролитиаз: литолиз и метафилактика. Учебное пособие. М.: Литтерра, 2016.
8. *Пытель Ю.А., Золотарев И.И.* Уратный нефролитиаз. М.: Медицина, 1995.
9. *Jutabha P., Anzai N., Wempe M.F. et al.* Apical voltage-driven urate efflux transporter npt4 in renal proximal tubule // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011. Vol. 30. № 12. P. 1302–1311.
10. *Батюшин М.М.* Избранные вопросы хемолитиаза при уратном нефролитиазе // *Клиническая нефрология.* 2015. № 1. С. 39–42.
11. *Аль-Шукри С.Х., Голощапов Е.Т., Эммануэль Ю.В., Горбачев М.И.* Белок Тамма-Хорсфалла – потенциальный маркер ранних стадий мочекаменной болез-



- ни и рецидивов камнеобразования // Урологические ведомости. 2012. Т. 2. № 1. С. 26–28.
12. Lieske J.C., Leonard R., Toback F.G. Adhesion of calcium oxalate monohydrate crystals to renal epithelial cells is inhibited by specific anions // Am. J. Physiol. 1995. Vol. 268. № 4. Pt. 2. P. 604–612.
 13. Wiederkehr M.R., Moe O.W. Uric acid nephrolithiasis: a systemic metabolic disorder // Clin. Rev. Bone Miner. Metab. 2011. Vol. 9. № 3–4. P. 207–217.
 14. Kamel K.S., Cheema-Dhadli S., Halperin M.L. Studies on the pathophysiology of the low urine pH in patients with uric acid stones // Kidney Int. 2002. Vol. 61. № 3. P. 988–994.
 15. Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В. Литолитическая терапия уратного нефролитиаза // Урология. 2016. № 2. С. 23–27.
 16. Arrabal-Polo M.A., Cano-Garcia M.C., Arrabal-Martin M. Lithogenic activity as a factor to consider in the metabolic evaluation of patients with calcium lithiasis // Iran J. Kidney Dis. 2015. Vol. 9. № 6. P. 469–471.
 17. Moyes A.J., Lamb R.M., Ella-Tongwiis P. et al. A pilot study evaluating changes to haematological and biochemical tests after Flexible Ureterorenoscopy for the treatment of kidney stones // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 7. ID e0179599.
 18. Plante G., Ouimet D., Robitaille R. Easy-to-use equations for the estimation of urine relative saturation in the assessment of risk of recurrence in urinary stones formers // Clin. Biochem. 2017. Vol. 50. № 13–14. P. 794–796.
 19. Голощапов Е.Т., Четвериков А.В., Белозеров Е.С. Инфекционный фактор в генезе мочевого камнеобразования // Урологические ведомости. 2016. Т. 6. № 4. С. 21–27.
 20. Аполихин О.И., Сивков А.В., Просьянников М.Ю. и др. Оценка нутриома в лечении мочекаменной болезни // Урологические ведомости. 2017. Т. 7. № 1. С. 5–9.
 21. Неймарк А.И., Салдан И.П., Давыдов А.В. Использование минеральных вод в реабилитационной терапии больных мочекаменной болезнью // Урологические ведомости. 2018. Т. 8. № 2. С. 18–23.
 22. Turk C., Skolarikos A., Neisius A. et al. EAU guidelines on urolithiasis. European Association of Urology, 2019 // www.uroweb.org/guideline/urolithiasis.
 23. Auer B.L., Auer D., Rodgers A.L. et al. The effect of ascorbic acid ingestion on the biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate kidney stone formation // Clin. Chem. Lab. Med. 1998. Vol. 36. № 3. P. 143–147.
 24. Panigrahi P.N., Dey S., Sahoo M., Dan A. Antiurolithiatic and antioxidant efficacy of Musa paradisiaca pseudostem on ethylene glycol-induced nephrolithiasis in rat // Indian J. Pharmacol. 2017. Vol. 49. № 1. P. 77–83.
 25. Lojanapiwat B., Tanthanuch M., Pripathanont C. et al. Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy // Int. Braz. J. Urol. 2011. Vol. 37. № 5. P. 611–616.
 26. Аляев Ю.Г., Руденко В.И. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 41. С. 23–27.
 27. Сергиенко Н.Ф., Шаплыгин Л.В., Кучиц С.Ф. Цитратная терапия в лечении уратного нефролитиаза // Урология и нефрология. 1999. № 2. С. 34–36.
 28. Константинова О.В., Яненко Э.К. Опыт применения Блемарена в лечении больных мочекаменным и кальций-оксалатным уролитиазом // Урология. 2015. № 5. С. 22–26.
 29. Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Цитратная терапия мочекаменной болезни // Фарматека. 2012. № 4. С. 68–71.
 30. Шестаев А.Ю., Протощак В.В., Паронников М.В., Киселев А.О. Комбинированный (цитратный и растительный) препарат Уриklar в дистанционной литотрипсии и метафилактике мочекаменной болезни // Урологические ведомости. 2018. Т. 8. № 1. С. 19–25.
 31. Шевырин А.А., Стрельников А.И. Денситометрическая плотность мочевых конкрементов как фактор прогноза эффективности их дезинтеграции при лечении уролитиаза // Урологические ведомости. 2018. Т. 8. № 4. С. 17–24.

Modern Approaches to Pathogenesis, Treatment and Metaphylaxis of Urate Urolithiasis

S.Kh. Al-Shukri, MD, PhD, Prof., M.N. Slesarevskaya, PhD, I.V. Kuzmin, MD, PhD, Prof.

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Margarita N. Slesarevskaya, mns-1971@yandex.ru

The article is devoted to the pathogenesis, treatment and metaphylaxis of urate lithiasis. Issues of general preventive measures for urolithiasis and as well as specific metaphylaxis in respect of urate lithiasis are discussed. The mechanism of litholytic activity of citrate mixtures is described in detail. The results of modern domestic studies of the effectiveness and safety of litholytic therapy of urate nephrolithiasis both in monotherapy and in combination with remote lithotripsy are provided.

Key words: urolithiasis, urate urolithiasis, prevention, metaphylaxis, citrate mixtures, Blemaren

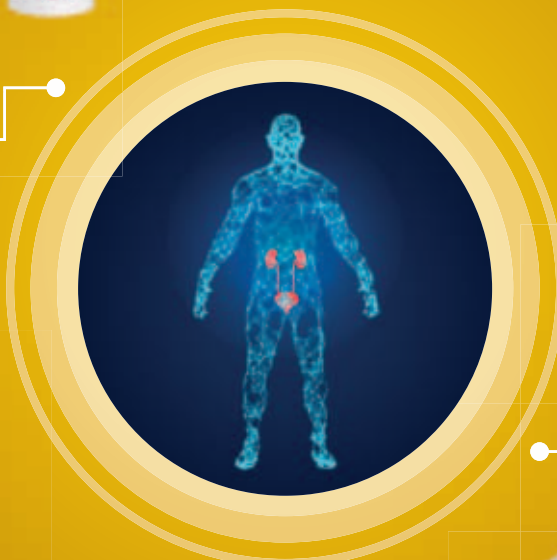
ЛЕЧЕНИЕ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



БЛЕМАРЕН®

Лечение и профилактика нефролитиаза

- Индивидуальный подбор дозы
- Тест-полоски для определения pH мочи в комплекте



ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций мочеполовой системы

- Широкий спектр действия
- Активен в отношении внутриклеточных возбудителей



ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет

