

© В.В.Борисов, Е.М.Шилов, 2016
УДК 616.62 – 003.7 - 08

В.В. Борисов, Е.М. Шилов

ЛИТОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ УРАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

Кафедра нефрологии и гемодиализа Института последипломного образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

V.V. Borisov, E.M. Shilov

LITHOLYTIC THERAPY IN THE URATE NEPHROLITHIASIS (CLINICAL LECTURE)

Department of Nephrology and hemodialysis of the Institute of postgraduate education, First Moscow state medical University named after I. M. Sechenov, Russia

РЕФЕРАТ

В лекции представлены распространенность мочекаменной болезни, возможные причины увеличения заболеваемости, роль нарушений обмена мочевой кислоты в генезе нефролитиаза, патологические изменения почек, обусловленные нарушениями обмена мочевой кислоты. Терапия мочекаменной болезни не ограничена удалением конкрементов, а включает коррекцию метаболизма, направленную на предотвращение роста и рецидивов камнеобразования. В этом аспекте рассмотрены ингибиторы ксантин-оксидазы, урикозурические средства, цитратные препараты. Особое место уделено частоте и особенностям уратного нефролитиаза, современным возможностям его комплексной диагностики и терапии. Подробно рассмотрены литолитическая цитратная терапия с индивидуальным подбором дозы, применение растительных средств, диетотерапия, пути профилактики уратного нефролитиаза.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, мочевая кислота, ураты, литолиз, цитратная терапия, диетотерапия.

ABSTRACT

The lecture presents the prevalence of urolithiasis, the possible causes of incidence rate, role of uric acid metabolism disorders in the genesis of nephrolithiasis, pathological changes of kidneys due to metabolism disorders of uric acid. Therapy of kidney stones is not limited by calculi removal, and includes the correction of metabolism to prevent growth and recurrence of lithiasis. In this aspect, are considered inhibitors of xanthine oxidase, uricosuric medications, citrate drugs. A special place is given to the frequency and characteristics of urate nephrolithiasis, modern possibilities of its comprehensive diagnostics and therapy. Discussed in detail citrate litholytic therapy with individual selection of doses, the use of herbal remedies, dietary treatment, ways of urate nephrolithiasis prevention.

Key words: urolithiasis, uric acid, urates, litholysis, citrate therapy, dietary treatment.

По мировым данным, мочекаменной болезнью (МКБ) страдают 1–3% населения мира; 12% мужчин и 5% женщин хотя бы раз в течение жизни переносят почечную колику, чаще всего обусловленную МКБ. В развитых странах из каждых 10 млн человек 400 тыс страдают МКБ, в США – 880 тыс, ежегодно более 1 млн американцев госпитализируют по поводу камней почек и мочевых путей. Заболеваемость взрослых в России составляет 460 случаев на 100 тыс населения. Преобладающий пол – мужской (2:1). Преобладающий возраст 30–50 лет – наиболее трудоспособный. Рост заболеваемости сегодня можно объяснить увеличением продолжительности жизни, гиподинамией,

повышенным потреблением белковых продуктов и алкоголя, возрастающим психоэмоциональным напряжением жизни, применением некоторых медикаментов, а также неблагоприятными экологическими условиями. Больные МКБ составляют 30–40% в урологическом стационаре. Острый и хронический пиелонефрит – наиболее частые (70%) инфекционно-воспалительные осложнения МКБ.

МКБ обусловлена эндогенными и экзогенными причинами, характеризуется формированием в мочевых путях конкрементов из составных частей мочи. Уратный нефролитиаз – одна из ее форм (до 10–20%), в основе которой лежат приобретенные нарушения обмена пуринов (высокобелковая диета, диарея, лекарства, канальцевые нарушения, миелопролиферативные заболевания). Они вклю-

Шилов Е.М. Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Тел.: (499)248-41-66, E-mail: emshilov@mma.ru

чают подагру, образование уратных конкрементов, сахарный диабет 2-го типа (аллоксановый), прогрессирующую артериальную гипертензию на фоне метаболического синдрома, быстрое развитие терминальной почечной недостаточности – «подагрические почки».

Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови – гиперурикемия – при подагре вследствие токсического действия мочевой кислоты вызывает поражение почечных клубочков. Повышенная экскреция мочевой кислоты с мочой – урикозурия – обуславливает формирование уратных конкрементов в мочевыводящих путях и, несмотря на стойкую резко кислую реакцию мочи, может приводить к инфекционным осложнениям, чаще острому пиелонефриту. Поражение почек при подагре может быть следствием сопряженных с ней сопутствующих заболеваний – артериальной гипертензии (70%), гиперлипидемии (60%), метаболического синдрома (68%), сахарного диабета 2-го типа (20%), ишемической болезни сердца (30%). Существенное влияние может оказывать сопутствующий алкоголизм (80–90%).

Терапия уратного нефролитиаза – наглядный пример лечения МКБ, а не только симптоматического избавления пациентов от камней в мочевыводящих путях. Компоненты терапии уратного нефролитиаза – это нормализация обмена мочевой кислоты (ингибиторы ксантин-оксидазы), стимуляция экскреции мочевой кислоты (урикозурические средства), влияние на pH мочи – растворение конкрементов (цитратные препараты).

Аллопуринол – средство, нарушающее синтез мочевой кислоты. Является структурным аналогом гипоксантина. Ингибирует фермент ксантин-оксидазу, который участвует в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Этим обусловлено уменьшение концентрации мочевой кислоты и ее солей в жидких средах организма и моче, что способствует растворению имеющихся уратных отложений и предотвращает их образование в тканях и почках.

Показаниями к его назначению являются:

- лечение и профилактика подагры и гиперурикемии различного генеза (в т.ч. в сочетании с нефролитиазом, уратной нефропатией);
- уратные и уратно-оксалатно-кальциевые почечные камни при наличии гиперурикозурии;
- повышенное образование уратов вследствие ферментных нарушений.

К сожалению, побочные явления при приеме Аллопуринола достаточно многочисленны. Со стороны ЦНС и периферической нервной систе-

мы: в единичных случаях – слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, атаксия, сонливость, депрессия, кома, парезы, парестезии, судороги, невралгии, нарушения зрения. Со стороны пищеварительной системы: возможны диспепсические явления (в т. ч. тошнота, рвота), диарея, транзиторное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови; редко – гепатит; в единичных случаях – стоматит, нарушения функции печени (преходящее повышение активности трансаминаз и ЩФ), стеаторея. Со стороны мочевой системы: редко – интерстициальный нефрит.

Фебуксостат (Аденурик) – лекарственное средство, подавляющее образование мочевой кислоты. Мочевая кислота – конечный продукт метаболизма пуринов, образуется при трансформации гипоксантина – ксантина – мочевая кислота. Ксантиноксидаза – катализатор обоих этапов этой реакции. Фебуксостат является производным 2-арилтиазола, он уменьшает урикемию путем селективного подавления активности ксантин-оксидазы, как окисленной, так и восстановленной.

Аденурик – мощный и селективный непуриновый ингибитор ксантин-оксидазы (NP-SIXO), его K_i (константа угнетения) *in vitro* составляет менее 1 нМ. Было показано, что фебуксостат в значительной степени подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы ксантин-оксидазы. В терапевтических концентрациях фебуксостат не влияет на другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов, как гуанин-дезаминаза, оротидинмонофосфатдекарбоксилаза, пурин-нуклеозид-фосфорилаза.

Наиболее частыми побочными реакциями Аденурика в клинических исследованиях и в процессе постмаркетингового надзора были обострения (приступы) подагры, нарушения функции печени, диарея, тошнота, головная боль, сыпь и отеки. Эти реакции были, в большинстве случаев, легкой и средней тяжести. При постмаркетинговом надзоре были сообщения о серьезных реакциях гиперчувствительности на фебуксостат, некоторые из них сопровождались системными реакциями. Со стороны почек и мочевых путей нечасто наблюдали почечную недостаточность, гематурию, поллакиурию, протеинурию, редко – тубулоинтерстициальный нефрит.

Хипурик – противоподагрическое средство, оказывает гипоурикемическое, урикозурическое действие; снижает реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах, подавляет синтез пуринов.

При наличии обменных нарушений в виде оксалурии и гиперурикемии рекомендуют допол-

нительно назначать оксид магния, а при гиперкальциурии и гиперурикурии — гипотиазид в обычных дозировках.

Медикаментозная терапия при уратном нефролитиазе включает:

- литолитическую терапию — лечение, направленное на растворение конкрементов и предотвращение их последующего образования;

- противовоспалительную терапию, включая антимикробное действие;

- литокинетическую терапию — лечение, направленное на самостоятельное отхождение конкрементов и осколков раздробленных конкрементов с мочой;

- улучшение функционального состояния почек и мочевых путей за счет улучшения кровообращения, мочегонного и спазмолитического эффектов.

Уратные камни состоят из мочевой кислоты и ее солей в резко кислой моче ($\text{pH} < 6$) в нерастворимой кетоформе, желто-кирпичные, гладкие, твердо-пластичные.

- Являются рентгеноотрицательными.
- Выявляются при УЗИ, РКТ и МРТ.
- Имеют характерные лабораторные признаки:
 - ▶ гиперурикемия;
 - ▶ урикозурия;
 - ▶ стойкая резко кислая ($\text{pH} < 6$) реакция мочи.

Уратный нефролитиаз бывает обусловлен:

1. усилением синтеза мочевой кислоты:

- экзогенным (алиментарным);
- эндогенным (нарушением метаболизма),

что требует назначения лекарственных препаратов, снижающих синтез мочевой кислоты (ингибитора ксантин-оксидазы);

2. повышением экскреции мочевой кислоты, что требует назначения средств, способствующих ее выведению (урикозурические препараты);

3. нарушениями кристаллизации мочевой кислоты в моче, что требует ощелачивания мочи путем назначения цитратов.

В моче всегда присутствуют вещества, способствующие поддержанию солей в растворенном виде и препятствующие их кристаллизации — цитрат, магний, цинк, неорганический пирофосфат, гликозаминогликаны, нефрокальцин, белок Тамма-Хорсфалла. Необходимым условием поддержания солей в растворенном виде является концентрация водородных ионов, показателем которой является pH мочи. Нормальное значение pH мочи 6,2–6,4 обеспечивает стабильное коллоидное состояние мочи. При $\text{pH} < 6$ происходит образование нерастворимой кетоформы уратов, что и приводит к камнеобразованию.

История растворения уратных конкрементов в моче берет свое начало с середины прошлого века. Вначале это была микстура, затем порошки Айзенберга. В 70-х гг. на их основе появились комбинированные цитратные смеси: «Уралит-У» (ФРГ), «Блемарен» (ГДР), «Солуран» (Болгария), «Магурлит» (Венгрия), «Солимок» (Украина). В настоящее время на российском лекарственном рынке остались и конкурируют «Уралит-У» и «Блемарен».

Действие цитратов — уменьшение процессов кристаллизации в моче и связывание ионов кальция не только в желудочно-кишечном тракте, но и в мочевых путях, где этот эффект проявляется максимально в связи с наибольшей концентрацией цитрата.

Цитрат:

- повышает растворимость уратов, переводя нерастворимую кетоформу мочевой кислоты в растворимую енольную;

- препятствует образованию кальциатов оксалатов, комплексных магний-аммониевых фосфатов;

- способствует растворению уже сформировавшихся конкрементов;

- тормозит камнеобразование;

- препятствует кристаллизации в моче за счет стабилизации растворов.

Суточная доза калий-натрий цитрата в 66–110 мг не влияет на уровень калия, натрия, кислорода, углекислоты и гидрокарбоната в крови.

Перед назначением лекарственных препаратов необходимо выявить патологические метаболические нарушения, влияющие на камнеобразование:

- наследственный анамнез МКБ;

- пристрастия в питании, водный режим;

- прием лекарств;

- сопутствующие заболевания (подагра);

- обменные нарушения (гиперурикемия, гиперурикурия);

- инфекции мочевых путей.

Необходимое предварительное обследование:

- УЗИ почек;

- обзорный снимок мочевой системы;

- определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, суточной экскреции мочевой кислоты с мочой;

- общий анализ, исследование солевого осадка мочи;

- определение pH мочи в динамике.

Поскольку уратные конкременты рентгеноотрицательны, в современных условиях банальный обзорный снимок мочевой системы может заменить рентгеновская компьютерная томография с оценкой плотности конкремента по шкале Хаунсфилда.

Лечение, направленное на растворение конкрементов, – литолитическая терапия должна включать:

- нормализацию повышенного уровня мочевой кислоты сыворотки крови;
- индивидуальный подбор дозы цитратного препарата в соответствии с естественными суточными колебаниями pH мочи до уровня 6,2–6,8;
- диету с пониженным содержанием белка и пуринов;
- применение щелочных минеральных вод.

Первоначально дозу гранулированной цитратной смеси подбирают индивидуально в зависимости от колебаний pH мочи, которую необходимо поддерживать на уровне, оптимальном для каждого вида камней (6,2–6,8–7). Для правильного подбора дозы пациент должен самостоятельно в течение 4–5 дней измерять pH мочи при помощи индикатора – лакмусовых полосок в определенное время суток: 07 ч – 14 ч – 19 ч (или 8 ч – 15 ч – 20 ч). Чтобы зафиксировать истинные колебания показателей pH, в эти дни больной не должен изменять свое обычное питание, водный режим и образ жизни.

Полученные цифровые данные пациент заносит в дневник и определяет средние значения pH мочи для утреннего, обеденного и вечернего времени. При уратном нефролитизе pH мочи, как правило, бывает низким (< 6). Начальная доза может быть по 1 мерной ложке на прием в зависимости от времени и степени снижения pH мочи. С началом приема препарата необходимо продолжать контролировать pH мочи в то же время. Если во всех трех измерениях показатель pH окажется ниже необходимых величин (< 6,2), то доза препарата может быть повышена, но не более вызывающей подъем pH до 6,8–7. Если эффект значительного повышения pH мочи получен сразу – стараются подобрать минимальную дозу.

Сравнительный состав препаратов «Уралит-У» и «Блемарен» представлен в таблице.

После отработки индивидуальной дозы ци-

тратного препарата и принципиального понимания пациентом, как изменения этой дозы могут обеспечить удержание pH мочи в необходимых пределах (6,2–6,8–7 и не более), основой успешной литолитической терапии является динамическое наблюдение. Именно оно позволяет оценивать эффективность литолиза:

- контроль ведения дневника pH мочи, уровня мочевой кислоты сыворотки крови;
- тест на стабильность pH мочи – при реально протекающем литолизе моча больного уратным литиазом ощелачивается, при отсутствии литолиза – остается стабильно кислой;
- УЗИ почек предпочтительно тем же специалистом на том же аппарате;
- при превышении значений $\text{pH} > 7$ – контроль солевого осадка мочи и обзорный снимок для выявления фосфатурии.

В результате эффективной литолитической терапии достоверно растворяются камни из мочевой кислоты. Гораздо хуже растворяются и требуют более длительного лечения камни, состоящие из ее солей – урата натрия, урата калия. Почти не растворимы камни из урата аммония, поэтому при лечении целесообразно дополнительно назначать препараты калия, способствующие переводу солей аммония в урат калия.

Цитратная терапия высокоэффективна для профилактики рецидива уратного (100%) и Са-оксалатного камнеобразования (86,7%). Профилактика уратного и Са-оксалатного камнеобразования с использованием цитрата особенно актуальна при гиперкальциурии с гиперурикозурией, а также при наличии в составе камня дигидрата оксалата кальция (ведделлит). Цитратная терапия после ДЛТ позволяет в 2 раза уменьшить частоту рецидивного и резидуального Са-оксалатного камнеобразования. Эффективность профилактической цитратной терапии (калий-магниевый цитрат) при Са-оксалатных камнях составляет 85%.

Определенную роль в эффективном литолизе

Таблица

Сравнительный состав препаратов «Уралит-У» и «Блемарен»

Характеристика	«УРАЛИТ-У»	«БЛЕМАРЕН»
Состав	лимонное масло, калия натрия гидроцитрат ($\text{K}_6\text{Na}^6\text{H}^3(\text{C}^6\text{H}_5\text{O}_7)_5$)	лимонная кислота, калия гидрокарбонат (KHCO_3), тринатрия цитрат безводный ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$)
Суммарное число моновалентных ионов	12 (ионная сила в 3 раза больше)	4
Выведение	Через 24–48 ч	Не указано
Наличие сахара в составе	Отсутствует, можно пациентам с сахарным диабетом	Присутствует, при сахарном диабете нужны предосторожности

играет диета. На первом этапе лечения больному ограничивают (вплоть до исключения) мясные продукты (красное мясо), их производные и субпродукты, жирную рыбу, копчености, соленья, грибы, щавель, сельдерей, перец, бобовые культуры, шоколад, крепкие спиртные напитки, красное вино, темное пиво, крепкий чай и кофе. Водную нагрузку увеличивают на 30% от обычного приема, равномерно распределяя ее на дневное время суток.

Перечень продуктов, запрещенных при уратурии:

- субпродукты (почки, печень, мозги, сердце, желудочки и пр.), мясо молодняка (телятина, ягнятина, цыплята, поросята и т. д.) и рыба;
- мясные, грибные и рыбные наваристые бульоны;
- жареная, копченая и соленая пища (колбасы, сосиски, соленые сыры);
- животные жиры (сало);
- овощи и фрукты с высоким содержанием органических кислот и витамина С: щавель, листовой салат, шпинат, петрушка, зеленый лук, смородина, кислые яблоки и т. д.;
- орехи, бобовые, шоколад, какао, крепкий чай и кофе;
- алкогольные и слабоалкогольные напитки;
- сладости, сдобные изделия.

Перечень продуктов, разрешенных при уратурии:

- молоко и продукты на его основе (творог, несоленый сыр, сметана и пр.);
- сладкие фрукты (малина, земляника, клубника и т. д.);
- овощи: цветная капуста, картофель, кабачки, патиссоны, тыква, перец, морковь, огурцы и т. д.;
- вегетарианские супы с разрешенными овощами;
- подсушенный черный и белый хлеб;
- количество соли уменьшают до 6–8 г в день, а количество выпитой жидкости (при отсутствии противопоказаний) увеличивают до 2–3 л.

Рекомендуют щелочные минеральные воды (Боржоми, Ессентуки № 4 и № 17, Джермук Славяновская, Смирновская).

При нарушениях пуринового обмена и при уратном нефролитиазе, в частности, могут быть успешно применены растительные препараты. В качестве примера может быть приведен «Урисан». Он представляет собой комбинацию ортосифона тычинкового, который повышает клубочковую фильтрацию, создавая мочегонный эффект, куркумы длинной – активатора обмена веществ, имбиря и альпинии – спазмолитиков, улучшающих диурез и пищеварение, и хвоща полевого, обладаю-

щего мочегонным эффектом. 2-месячный прием «Урисана» по 2 капсулы 2 раза в день способен на 10% снизить уровень мочевой кислоты сыворотки крови у 83,3% больных гиперурикемией при условии диеты с ограничением продуктов, богатых пуринами, и алкоголя. Даже без дополнительного применения ошелачивающих средств прием Урисана способен повышать pH мочи на 0,4 ед. у 77,8% больных с мелкими уратными конкрементами, что способствует успешному литолизу. Поэтому синергизм Урисана с литолитической терапией под контролем pH мочи вполне возможен.

Литолитическая терапия цитратными смесями, эффективность которой составляет 80–85%, является методом выбора лечения мочекислых (рентгенонегативных) камней.

Эффективность литолитической терапии зависит от ответственности и отношения к лечению самого пациента, а также от контроля врачом-урологом коррекции цитратной метафилактики согласно рекомендуемой методике применения препарата и общим принципам лечения МКБ. При крупных (более 2 см) мочекислых камнях изначально может быть применена дистанционная литотрипсия. Ее целесообразно проводить на фоне предварительно установленного внутреннего стента, что позволяет предотвратить риск развития обструктивных осложнений фрагментами разрушенного камня. При наличии таких фрагментов на фоне стента цитратную терапию начинают непосредственно после проведения сеанса дистанционной литотрипсии вместе с медикаментозной терапией, направленной на восстановление функции почек, и антибактериальной терапией.

Цитратная литолитическая терапия может оказаться неэффективной. Вот некоторые причины отсутствия эффекта от лечения нефролитиаза цитратами, требующие прекращения терапии:

- 1) не удается добиться оптимального значения pH мочи: сопутствующий пиелонефрит приводит к ошелачиванию мочи;
- 2) рецидивируют обострения пиелонефрита;
- 3) в результате смещения камня развивается обструктивная уропатия;
- 4) повторяется макрогематурия;
- 5) приступы острой боли (почечные колики с обструкцией верхних мочевых путей) снижают качество жизни и/или лишают больного трудоспособности.

Отмена литолитической терапии в связи с неэффективностью требует применения других способов извлечения больного от конкремента – дистанционной или контактной литотрипсии.

Основными путями метафилактики после из-
бавления от уратного камня являются:

1) торможение кристаллообразования путем
увеличения диуреза, профилактического назначе-
ния цитратов в сочетании с диетой и щелочными
минеральными водами, а также профилактика и
терапия инфекций мочевых путей;

2) уменьшение секреции компонентов камня
с помощью ограничений в диете, ингибиторов
ксантин-оксидазы, тиазидных диуретиков, анти-
резорбтивных препаратов.

Завершая лекцию, хочется подчеркнуть, что
успешная литолитическая терапия уратного нефро-
литиаза возникла, широко внедрена и успешно раз-
вивается благодаря знаниям патогенеза нарушений
метаболизма, лежащих в основе образования кон-
крементов этого типа. Аналогичные знания о кон-
крементах другого состава – перспектива успешной
терапии больных мочекаменной болезнью.

Сведения об авторах:

Проф. Евгений Михайлович Шилов
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8. Первый Москов-

ский государственный медицинский университет им. И.М. Се-
ченова, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа
последипломного образования. Тел.: (499) 248-41-66, E-mail:
emshilov@mma.ru

Prof. E.M. Shilov, MD, PhD, DSc.

Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya Str., 8. Head of Department
of Nephrology and Hemodialysis of I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University. Phone: (499)2484166, E-mail:
emshilov@mma.ru

Проф. Владимир Викторович Борисов

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8. Первый Мо-
сковский государственный медицинский университет им.
И.М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа института
последипломного образования. Тел.: (499)2484166, E-mail:
vvb56@yandex.ru

Prof. Vladimir V. Borisov, MD, PhD, DSc.

Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya Str., 8. Head of Department
of Nephrology and Hemodialysis of I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University. Phone: (499)2485608, E-mail: vvb56@
yandex.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.*

Поступила в редакцию: 15.02.2016 г.

Принята в печать: 12.05.2016 г.