

Роль цитратной терапии при лечении уратного уролитиаза с помощью малоинвазивных технологий

В.Р. Пепенин, В.В. Спиридоненко, В.Н. Комаревцев, О.В. Беличенко, С.В. Пепенин
 ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Проведено клиническое исследование жидкой цитратной смеси (Цитал) в лечении уратного уролитиаза у 29 больных. При оценке эффективности цитратной терапии показателем рН мочи был признан наиболее важным условием эффективности терапии и снижения риска образования уратных камней. При окончании лечения было установлено снижение частоты возникновения рецидивов уратных камней до 2,3% (I, II, III группы) в сравнении с 10,5% в контроле (IV группа). Минимальный курс цитратной терапии можно проводить в течение 2 мес, полный – не менее 6 мес. Не исключена возможность при условии установления индивидуальных проявлений химизма мочи назначения 10-дневных курсов терапии (с дальнейшим 10-дневным перерывом) в течение необходимого времени. Таким образом, прием цитратного препарата (Цитал) у лиц с уратным уролитиазом на фоне восстановления уродинамики верхних мочевых путей (наиболее предпочтительными вариантами малоинвазивных технологий являются трансуретральная контактная литотрипсия, ударно-волновая литотрипсия со стентированием или пункционной нефростомией) является самым эффективным средством терапии данного заболевания.

Ключевые слова: цитратная терапия, уратный уролитиаз, Цитал.

В современном мире распространенность, актуальность и социальная значимость мочекаменной болезни (МКБ), по данным различных авторов, является несомненным и очевидным фактом.

Множественные материальные доказательства представляют нам факты существования проблемы МКБ в разные периоды развития человеческой культуры (находки камней в мумиях, описание случаев и результатов лечения в древних хрониках) и в то же время уролитиаз остается одной из самых загадочных болезней человека.

В настоящее время МКБ считается одним из наиболее распространенных заболеваний, имеющих неуклонную тенденцию к росту. Эпидемиология МКБ по сборной статистике составляет от 1 до 3% общей популяции взрослого населения планеты [2, 14]. В структуре урологической патологии по частоте встречаемости МКБ занимает второе место после неспецифических воспалительных заболеваний и составляет около 30–45% от общего числа урологических больных. Количество госпитализированных больных с уролитиазом превышает 50% от общего числа стационарных пациентов [12].

Этиология уролитиаза остается невыясненной и единой концепции этиологии и патогенеза МКБ в настоящее время не существует. Уролитиаз считается мультифакторным заболеванием, его развитие связывают с рядом сложных, часто генетически детерминированных, физико-химических процессов, отражающих патологические изме-

нения как в структурах мочевыводящей системы, так и в различных звеньях общего гомеостаза.

Традиционными факторами, влияющими на развитие МКБ, считают: возраст, пол, расу, климатические, географические и жилищные условия, профессию, вынужденную гиподинамию, наследуемые генетические особенности и много других.

Возникновению МКБ в значительной мере способствуют условия современной жизни: урбанизация, гиподинамия, высокий риск нарушения фосфорно-кальциевого обмена; особенности характера питания (некачественная вода, обилие синтетического белка в пище, использование концентратов, легкоусваиваемых углеводов, сахаров), увеличение случаев реализации наследственного фактора, неблагоприятные исходы воспалительных заболеваний верхних мочевых путей.

Давно известно, что активация камнеобразующих факторов в сыворотке крови и моче способствует возникновению стойкой кристаллурии, нередко имеющей клинические проявления. Согласно современным представлениям нарушение механизмов поддержания солей в растворенном виде и коллоидной стабильности мочи (а также при изменениях рН мочи) приводит к перенасыщению мочи. Возникающая в дальнейшем нуклеация кристаллов способствует образованию ядра; попутно происходит рост кристаллов, их агрегация и эпитаксиальный рост структур до размеров камня, доступного визуализации (по J. Freitag, K. Hruska, 1987). Активаторами кристаллизации в случаях уратного уролитиаза (УУ) выступают натрия урат в метастабильном растворе мочи с рН выше 5,7 и некоторые другие вещества. При этом в качестве солюбилизаторов выступают различные агенты (гиппуровая кислота, ксантины, натрия хлорид, цитраты, магний), а также ингибиторы кристаллизации в моче (неорганический пиррофосфат, ионы цинка, марганца, кобальта), концентрация которых при МКБ снижается.

При низком уровне экскреции цитрата в мочевых пространствах формируются кристаллы кальция оксалата. Особенно низкий уровень цитрата может наблюдаться в моче в течение ночи и ранним утром в результате нормальных циркадных ритмов. Это послужило поводом для рекомендации пациентам увеличивать питьевой режим во второй половине дня. Одновременный низкий уровень рН способствует повышению риска образования камней из кальция оксалата.

Высокая концентрация уратов и низкий уровень рН определяют формирование конкрементов из мочевой кислоты. Важной профилактической мерой образования уратов является потребление большого количества жидкости для обеспечения суточного диуреза свыше 2 л.

В отличие от уратов, для кристаллизации которых обязательна высокая кислотность мочи, часто сопутствующий

им кальция оксалат выпадает при любом значении pH, чаще – при 5,4–6,6. Предполагается, что нарушения щавелево-кислого обмена малозначимы для развития МКБ и гораздо большее значение имеет нарушение кальциевого обмена, то есть сам кальций, а не кислотный радикал [3].

Модель современной унифицированной теории образования камней можно представить так: в условиях пересыщенного раствора (моча) происходит начальная фаза камнеобразования – нуклеация (возникновение самостоятельных ядер кристаллизации), как гомо-, так и гетерогенная. Затем следует фаза кристаллической агрегации, и стоит отметить, что благодаря обратному процессу – дезагрегации (за счет наличия природных ингибиторов), большинство людей не имеют клинических проявлений МКБ при наличии так называемого мочекаменного диатеза. Формирование крупных конкрементов на сосочках и их последующая миграция в мочеточник может вызвать клинику почечной колики.

Причинами образования камней могут быть и факторы местного характера: инфекция мочевых путей, анатомические и патологические изменения в верхних мочевых путях, приводящие к затруднению нормального оттока мочи из почки, обменные и сосудистые нарушения в организме и почке.

Присоединение мочевой инфекции не только существенно усугубляет течение уролитиаза, но и является важным этиологическим фактором возникновения воспалительной реакции, способствует хронизации воспалительного процесса и рецидивированию камнеобразования. Причиной является неблагоприятное влияние на мочу продуктов жизнедеятельности (уреаз) ряда микроорганизмов (*Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, штаммы *Corynebacterium*, *Micrococcus* и др.), способствующих резкому ее ощелачиванию, образованию струвитных кристаллов, а при наличии ядра кристаллизации – и быстрому росту камня. Так, по данным некоторых авторов, уреазопродуцирующие микроорганизмы в МВС (их доля составляет до 36,9%) являются основной и единственной причиной камнеобразования, и лечебные мероприятия при этом должны быть направлены на эрадикацию микроорганизмов и удаление имеющегося камня [5].

Обструкция и инфекция в мочевых путях, как правило, не отделены друг от друга. Контаминация мочевых путей урогенными штаммами происходит в детстве (или в начале половой жизни), клиническое значение ее зависит от ряда условий (длительность и выраженность обструкции, особенности иммунитета и т.п.) и полноты реализации генетического фактора. Так, по данным белорусских ученых природа МКБ нанобактериальная, т.е. обнаружение подобных форм нанобактерий в структурах почечных камней, а также формирование кальциевых камней нанобактериями *in vitro* (в эксперименте – инъекция нанобактерий в почечную ткань кролика), подтверждает инфекционный генез в ряде случаев уролитиаза [9]. Таким образом, в ряде случаев МКБ и хронического пиелонефрита (ХП), основную роль в камнеобразовании играют метаболиты определенных урогенных штаммов (фенолы, крезолы, летучие жирные кислоты), которые также нарушают метастабильное состояние солей в условиях перенасыщенных растворов.

Одной из наиболее полно изученных разновидностей МКБ является УУ. При сравнении со статистикой заболеваемости в середине XX века в настоящее время имеется значительное увеличение случаев УУ (с 5–10% до 20%) в общей структуре данного заболевания [7, 15, 17].

Общими направлениями в терапии МКБ являются: а) классическое оперативное лечение; б) малоинвазивная терапия, направленная на разрушение камней (экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия – ЭУВЛ; трансуретральная контактная литотрипсия – ТУКЛТ; транскутанная нефролитолапаксия и т.п.); в) консервативная терапия.

Активное внедрение методов дезинтеграции камней с помощью физического фактора дало возможность снизить уровень классических операций и их осложнений.

Так, еще недавно считалось, что цитратной терапии могут быть подвержены только уратные камни, поэтому малоинтенсивная тень камня на обзорной урограмме расценивалась как струвитный камень и для консервативной терапии считалась бесперспективной [4]. В настоящее время от этих позиций отходят, учитывая индивидуальный подход с оценкой солеуреза, особенностей транспорта солей, УЗ-картины и т.п.

Согласно рекомендаций Европейской Ассоциации урологов (ЕАУ), хемотерапия цитратами потенцирует эффекты малоинвазивных и классических хирургических вмешательств и является альтернативой оперативному лечению уратных камней [4].

Внедрение ЭУВЛ явилось революционной вехой в лечении уратных камней и вывело терапию на принципиально новый уровень [6, 12]. Традиционные трудности при интерпретации данных рентгенографии у лиц с уратными камнями (рентгеннегативные) исключаются использованием компьютерной томографии. Ультразвуковой метод диагностики ограничен топически (локализация в почке, ЛМС и интрамуральном отделе мочеточника) и не всегда показателен при диагностике уретеролитиаза. Имеются работы, свидетельствующие о значительном преимуществе применения комбинированного подхода в виде ЭУВЛ с последующей ТУКЛ (или нефролитолапаксия) на фоне литолитической терапии цитратными смесями. Широко используется в данных ситуациях пункционная нефростомия и стентирование мочеточника, как этап ликвидации обструкции в верхних мочевых путях. По данным современных исследований ЭУВЛ следует проводить после установки внутреннего стента и на фоне сопутствующей литолитической терапии [15]. Влияние различных способов дренирования верхних мочевых путей на эффективность литолитической терапии и проводимых при этом оперативных методов лечения в настоящее время изучены недостаточно [10]. Причины неэффективности литолитической терапии цитратными смесями изучены недостаточно полно, как и сравнительная эффективность их применения до и после различных методов оперативного лечения.

Следует отметить, что поиск эффективных методов лечения МКБ и ее профилактики осложняется отсутствием единства взглядов на этиологию и патогенез уролитиаза. Применение новых технологий удаления камней привело к улучшению результатов скорости и эффективности лечения, однако стоит отметить, что данный подход является не патогенетическим, а паллиативным, временно освобождающим пациента от уролитиаза.

Выяснение биохимических особенностей уролитиаза дало возможность выделить цитратные смеси как наиболее эффективную фармакологическую группу при УУ. Проблемой терапии УУ, как, впрочем, и других видов МКБ, является высокий риск возникновения рецидивов после лечения, что требует проведения длительной терапии, направленной на восстановление коллоидно-кристаллоидного равновесия и максимальной эрадикации уропатогенов.

Так, по данным исследований, частота рецидивов МКБ в течение первых 3 лет после лечения составляет от 30 до 77%, из них 90–95% фиксируются в первый год наблюдения [8].

Научные работы по изучению факторов риска до и сразу после удаления конкремента свидетельствуют о том, что независимо от метода удаления камня, имеющиеся нарушения метастабильного концентрационного диапазона камнеобразующих веществ и других факторов риска МКБ, обуславливают высокую вероятность повторного камнеобразования [2, 7].

Принципы литолиза исходят из всемирно признанной, минералогической классификации мочевых камней. Примерно 70–80% мочевых камней являются неорганическими соединениями кальция – оксалаты, фосфаты, карбонаты. Камни, содержащие соли магния, встречаются в 5–10% случаев и нередко сочетаются с мочевой инфекцией. Конкременты, являющиеся производными мочевой кислоты, составляют до 15% от всех мочевых камней, причем с возрастом их частота возрастает.

Последнее связано с особенностями питания (повышение потребления пуринов), канальцевыми дисфункциями (гиперурикозурия без гиперурикемии на протяжении ряда лет), возрастными изменениями (гепатобилиарная система, суставы), нарушением различных систем гомеостаза (липидный обмен, минеральный дисбаланс, снижение активности ферментативных систем) и другими факторами. Ураты и оксалаты составляют основную массу мочевых камней, при этом в 70–85 % случаях уролитиаза конкременты могут состоять из ассоциаций солей щавелевой и мочевой кислоты [10]. Таким образом, классификация уролитиаза по химическому составу хоть и является базовой, эта грань может легко стираться при более детальном исследовании конкремента (рентгеноструктурный анализ, дифрактометрия, пламенная спектрофотометрия и т.п.). Мономинеральные камни значительно уступают в распространенности сложным структурным минеральным композициям (так называемые струвитные камни), что и обуславливает возникающие неудачи в лечении.

Таким образом, в настоящее время четко ответить на вопрос «почему у одного человека есть камни, а у другого нет», учитывая наличие в моче большого количества взаимосвязанных субстанций и действия ряда малоизученных факторов (матрица, ингибция кристаллизации и агрегации, дисбаланс гликозаминогликанов и т.п.) не представляется возможным.

Проблема консервативного лечения УУ (так называемая хемотерапия, литолиз) остается одной из самых актуальных и сложных в современной урологии. Более 50 лет назад было выяснено, что ураты из всех камней наиболее лучше поддаются консервативному лечению. Основным компонентом хемотерапии считаются соли лимонной кислоты, назначаемые в разных пропорциях и при условии постоянного мониторинга рН мочи.

Важными свойствами уратов является склонность к растворению, возможность проведения высокоэффективной профилактики их образования и метафилактики путем алкализации мочи, в связи с чем в настоящее время хемотерапия является основным методом лечения УУ. В классических научных работах отмечена высокая эффективность хемотерапии как в монотерапии (от 70% и более), так и в комбинированном лечении (эффективность до 90%).

Традиционный уратный литолиз и теперь достигается

путем алкализации мочи цитратными смесями, которые представлены различными формами выпуска (сухой гранулят, раствор) для приема внутрь.

Цитратные смеси используют как в форме гранулированного порошка или шипучих таблеток (Блемарен, Уралит У), так и в жидкой форме (Цитал – динатрия гидроген цитрат), в комплексе с индикаторными полосками и контрольным календарем. Основой любой цитратной смеси является буферная система, в которую входят лимонная кислота и ее трехзамещенные соли – цитрат натрия, магния и калия.

Препарат назначают в индивидуально адаптированной дозе под контролем рН мочи (в пределах 6,2–7,0) в течение 2,5–3 мес каждые полгода. Кальций мочи связывается цитратом в комплексные соединения, снижает сатурацию оксалата и фосфата кальция, мочевой кислоты, является ингибитором кристаллизации и агрегации. При сопутствующей гиперурикемии лечение дополняется назначением аллопуринола в индивидуальной суточной дозе (средняя 300 мг). Для растворения камней мочевой кислоты рекомендуется назначать в среднем 6–10 ммоль/л цитрата калия или 9–18 ммоль/л цитрата натрия-калия трижды в день, а также дополнять терапию аллопуринолом в дозе 300 мг/сут даже при нормальном уровне мочевой кислоты [9].

Как средство профилактики калия цитрат считается несколько предпочтительнее цитрата натрия, так как более эффективно снижает насыщение мочи солями кальция, связывая последний. Терапевтический эффект цитрата связан с фильтрацией его в проксимальных почечных канальцах. Суть ощелачивающего эффекта заключается в развитии процессов гидролиза соли сильного основания и слабой кислоты с повышением концентрации ионов натрия и калия в моче. При физиологических значениях рН мочи цитрат может находиться в виде двух- или трехвалентных ионов. Процессам реабсорбции в проксимальном канальце подвергается преимущественно бивалентная форма и повышение рН в просвете канальцев связано с преобразованием бивалентной формы ($\text{Citrate}(2-) + \text{HCO}_3^-$) в менее реабсорбируемую трехвалентную форму ($\text{Citrate}(3-) + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$).

Ощелачивающий эффект цитратов повышает диссоциацию солей мочевой кислоты, снижая количество труднорастворимой недиссоциированной кислоты и уменьшает склонность к образованию камней. Влияние цитратной терапии на обмен пуринов в организме заключается в ингибции фосфатзависимой глутаминазы, промотора дезаминирования глутамината с образованием молекулы глутамата и аммиака. Исходя из этого, блок амминогенеза вызывает уменьшение содержания аммиака и производных пуринов в плазме крови, т.е. способствует развитию гипоурикемического эффекта [6].

Таким образом, эффекты цитратной терапии направлены на:

- оптимизацию работы цикла Кребса;
- нормализацию пуринового обмена с уменьшением количества пуриновых оснований;
- повышение уровня эндогенного цитрата;
- связывание ионизированного кальция в плазме и первичной моче;
- повышение растворимости продуктов мочевой кислоты и снижение реабсорбции цитрата в почках через алкализацию мочи;
- ослабление влияния эндогенных факторов кристаллурии.

Побочным эффектом при бесконтрольном приеме цитратов является образование фосфатных и оксалатных камней. Фосфатный литогенез при этом связан с сильным ощелачиванием мочи (при повышении pH более 7,0), поэтому при pH более 7,0 дозу препарата следует уменьшить. Терапию цитратными смесями проводят в течение от 1 до 6 мес, при этом растворение камней мочевой кислоты происходит уже через 2–3 мес. Критерием эффективности лечения и профилактики является стабильное повышение pH до 6,2–6,8 и литолиз конкрементов.

Учитывая высокий процент полиминеральных струвитных камней, снижение кальциурии в начальный период лечения цитратными смесями представляет многообещающее дополнительное преимущество этих препаратов. При приеме цитратных смесей иногда встречаются побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта [1].

Являясь одним из важнейших природных механизмов ингибции кристаллообразования, экскреция цитрата с мочой зависит от состояния кислотно-щелочного гомеостаза. Как ранее отмечалось, не менее важной является гипоцитратурия – фактор риска формирования мочевых камней. При метаболическом ацидозе на фоне гипокалиемии содержимое просвета нефронов имеет резко кислую реакцию (тубулярный ацидоз), что ведет к усилению окисления цитрата в митохондриях эпителия канальцев и снижению его цитозольной фракции. Это приводит к повышению реабсорбции цитрата и уменьшению его количества в моче, т.е. к гипоцитратурии, которая в сочетании с гиперурикозурией и гипероксалурией резко повышает риск образования мочевых камней, особенно при низких значениях pH мочи. По данным ряда авторов, частота гипоцитратурии при нефролитиазе составляет от 19 до 63%. Показатель нормы для экскреции цитрата с мочой составляет не менее 320 мг/сут, независимо от пола и возраста [9].

При доказанной эффективности нисходящего литолиза уратов существует мнение о том, что хемотерапии подвергаются только конкременты мономинерального состава, состоящие из мочевой кислоты, а не камни, состоящие из урата натрия или урата аммония [6].

Кроме этого, множество терапевтических средств разного механизма действия, используемые при УУ, также направлены на алкализацию мочи (гидрохлоротиазид, целлолозы фосфат, аллопуринол, ортофосфат, препараты лития, магния и цитраты). Основной проблемой хемотерапии является то, что препарат, эффективный *in vitro*, в клинических условиях агрессивно воздействует на слизистые оболочки мочевых путей, резко сдвигает коллоидно-кристаллоидное равновесие, а полиминеральная основа ряда конкрементов зачастую подвергается литолизу лишь фрагментарно. Основными методами доставки литолитика являются прием его внутрь (нисходящий литолиз) и введение в полость почки ретроградно (восходящий литолиз). Выбор наиболее эффективного метода лечения УУ зависит от состава конкремента. Методика лечения препаратами, содержащими цитратные смеси, а также гипопуриновая диета позволяют эффективно добиться хемолитического эффекта, особенно на фоне ликвидации обструкции верхних мочевых путей методом установки стента или пункционной нефростомии.

За последние два десятилетия несколько пересмотрены рекомендации по диете, а соответственно и терапии УУ, хотя основные позиции остаются неизменными. Реабсорбция натрия и кальция происходит в одних и тех же отделах канальцев нефрона, поэтому часто натрийурез при-

водит к гиперкальциурии [16]. Таким образом, поваренная соль достоверно приводит к усилению кальциурии и кристаллурии, что требует ее ограничения при МКБ. Экзогенный кальций, ограничиваемый ранее в диетах, следует получать (особенно цитратные соли) в достаточном количестве, так как его высокие концентрации в кишечнике способствуют связыванию оксалата и уменьшению его интестинальной гиперабсорбции. В современных схемах терапии кальцийдефицитных состояний рекомендовано пероральное применение цитрата кальция, учитывая более высокую (на 22–27%) всасываемость, биодоступность (в 2,5 раза выше) и феномен алкализации мочи кислотным остатком лимонной кислоты, в отличие от солей кальция карбоната [16].

Повышение почечной экскреции мочевой кислоты рассматривается как фактор риска образования кальций-оксалатных камней. Повышение концентрации мочевой кислоты в моче ведет к снижению растворимости кальция оксалата и может ассоциироваться со снижением ингибиторной активности гликозаминогликанов. Возрастные особенности камнеобразования заключаются в том, что пуриновый метаболизм часто резко и безвозвратно нарушен, поэтому в почечной ткани происходит накопление солей мочевой кислоты. В случаях, когда экскреция мочевой кислоты не поддается снижению уровней ниже 4 ммоль/сут ограничением продуктов, богатых пуринами, следует проводить медикаментозную терапию.

Традиционное суждение о литолитическом эффекте солей лимонной кислоты основано на их способности при высоких цифрах pH мочи образовывать с ионами кальция комплексные водорастворимые соли [12].

Установлено, что отсутствие эффекта хемотерапии может быть связано с: а) невозможностью добиться оптимального значения pH мочи; б) отсутствием эффекта от терапии в течение 4 мес; в) атаками пиелонефрита; г) острой калькулезной обструкцией; д) рецидивирующей макрогематурией; е) болевым синдромом, снижающим качество жизни и/или стойко снижающим трудоспособность.

Директивы ЕАУ по МКБ (ноябрь, 2001) содержат следующие рекомендации: а) цитратные смеси следует применять для профилактики развития камней на стадии кристаллизации (так называемый мочекислый диатез) в качестве патогенетического средства профилактики МКБ; б) при установлении диагноза УУ возможно растворение камня с помощью цитратных смесей, не прибегая к литотрипсии или к оперативному лечению; в) цитратные смеси являются обязательной составляющей протоколов терапии после избавления от камня, прошедшего любым путем (даже после самостоятельного отхождения). Такая профилактика вторичного камнеобразования называется метафилактикой.

Профилактика рецидивного камнеобразования особенно уместна при использовании комплексного подхода к удалению конкрементов из мочевых путей. Так, при экспериментальной *in vitro* оценке способности цитратной смеси оказалось, что при инкубации фрагментов уратно-оксалатного состава в условиях, близких к условиям мочи, наблюдается рост фрагментов. Наличие цитрата в данной среде способствует устранению условий для рецидива камнеобразования после сеанса ЭУВЛ. С помощью электронной микроскопии было установлено, что Уралит-У дозозависимо угнетает осаждение новых кристаллов кальция оксалата в искусственной моче при его концентрации выше 2 ммоль/л, что достижимо при терапевтическом применении [10].

С целью повышения эффективности лечения при камнях в ЧЛС, которые по размерам превышают 2,0 см, следует придерживаться схемы ЭУВЛ+цитратная терапия. По данным авторов, это позволяет уменьшить количество суммарного количества импульсов (на 20,6%), количества сеансов (на 14,3%) и сокращения сроков лечения (на 29,3%), по сравнению с лицами, получившими только ЭУВЛ. Ранняя ликвидация обструкции методом стентирования (или пункционной нефростомии) позволяет устранить срочность ситуации и повысить эффективность лечения до 80% по сравнению с монотерапией (цитратной терапией) [10].

Успешное применение цитратных смесей как до, так и после проведения сеансов ЭУВЛ, способствует более успешной терапии почечных камней. Таким образом, при рентген-контроле после ЭУВЛ и хемотерапии происходит быстрое увеличение площади фрагментов конкремента и «оплывание» его контуров [8].

По данным украинских ученых, комплексное лечение случаев уратного и оксалатного нефролитиаза (ЭУВЛ и цитратная терапия) ускоряет дезинтеграцию камней, сокращает время и силу, ускоряет отхождение фрагментов. Оптимальные результаты были получены в группе пациентов с УУ, по сравнению с результатами у пациентов с оксалатным литиазом [10].

Ведущие ученые НИИ урологии НАМН Украины [8, 13] изучили возможности цитратной терапии для профилактики повторного камнеобразования у больных оксалатным нефролитиазом. Было установлено, что у больных с самостоятельным отхождением камня коррекция указанных параметров до физиологической нормы наступает через 2 мес лечения, тогда как после применения малоинвазивных и хирургических методик удаления камня нормализация изучаемых величин наблюдалась только через 6 мес противорецидивной терапии цитратными смесями. Исходя из этого, был сделан вывод о минимальной длительности курсов метафилактической цитратной терапии в течение 2 и 6 мес соответственно. Кроме того, установлено, что экскреция цитрата, независимо от метода освобождения верхних мочевых путей от камня, достоверно увеличивается за счет цитратной терапии и остается высокой еще около 10 дней спустя. Это дало основание авторам предложить рациональную цитратную терапию десятидневными циклами с последующими десятидневными перерывами на протяжении одного года после освобождения от камня.

Цитратная терапия признана неинвазивным методом лечения и метафилактики МКБ, который осуществляется двумя механизмами: воздействием непосредственно на камень и на процесс камнеобразования без механического

повреждения почки, присущего другим методикам лечения заболевания. Хемотерапия должна сочетаться с диетотерапией, повышением питьевого режима (2–3 л/сут), фитотерапией и коррекцией пуринового обмена производными аллопуринола. Данный вид хемотерапии в ряде случаев требует приема препаратов калия (до 2 г/сут). Динамику уменьшения размеров конкремента оценивают не ранее чем через 4–6 мес непрерывного лечения [11, 16]. Отдельно следует подчеркнуть понимание процесса литолиза как сложного биохимического механизма с развитием феномена замещения водорода гидроксильных групп пуринового ядра во 2-м и 6-м положениях на щелочные металлы, преимущественно калий, поступающий из цитрата, в результате чего образуются растворимые соли мочевой кислоты [12].

Механизм действия Цитала (Конарк, Индия) заключается в эффекте смещения рН мочи до значений 6,2–7,5 (наиболее оптимальный интервал 6,2–6,8) и таким образом концентрация бикарбоната в сыворотке крови регулирует секрецию цитрата клетками почечных канальцев. При повышении внутриклеточного рН в эпителии почечных канальцев возникает снижение процессов метаболизма цитратов, снижение обратной резорбции и повышение выведения цитрата. Цитрат в слабощелочной среде образует химическое соединение с кальцием, в результате чего существенно снижается выделение ионов кальция с мочой.

По мнению большинства ученых [1, 8, 11], на современном этапе развития науки цитратная терапия представляет собой научно обоснованный подход к лечению уратного и оксалатного нефролитиаза, являясь «золотым стандартом» метафилактики.

Цель исследования: установить эффективность литолитической терапии у лиц с УУ до и после восстановления уродинамики различными методами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 29 пациентов, имеющих острую калькулезную обструкцию с верифицированным УУ. Разделение на группы проходило в зависимости от метода выбора извлечения пациента от камня. У лиц I группы (n=10) камень из мочеточника отошел самостоятельно. Лицам II группы (n=8) была проведена ЭУВЛ. Лицам III группы (n=11) проводили ТУКЛ со стентированием мочеточника. Контроль № 1 составили 12 пациентов с УУ (камни почечных чашечек) без признаков острой обструкции, не получающих лечения вообще (IV группа). Пациенты основных групп получали комплексную терапию согласно алгоритмов МЗ с включением цитратного препарата. Возраст об-

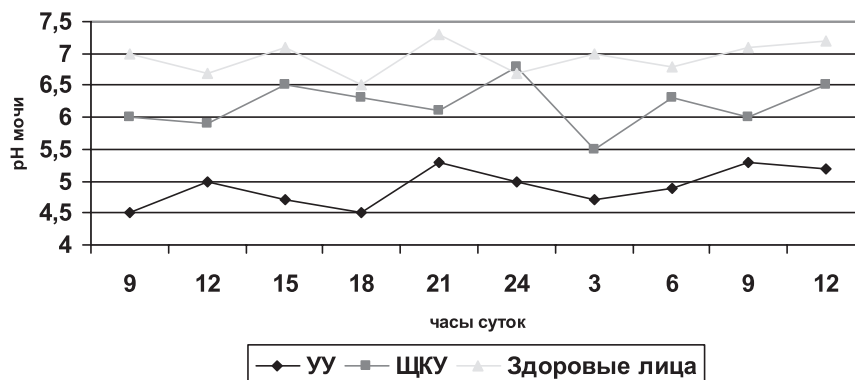


Рис. 1. Исследование диапазона суточных колебаний показателя pH мочи до лечения (выборка n=98)

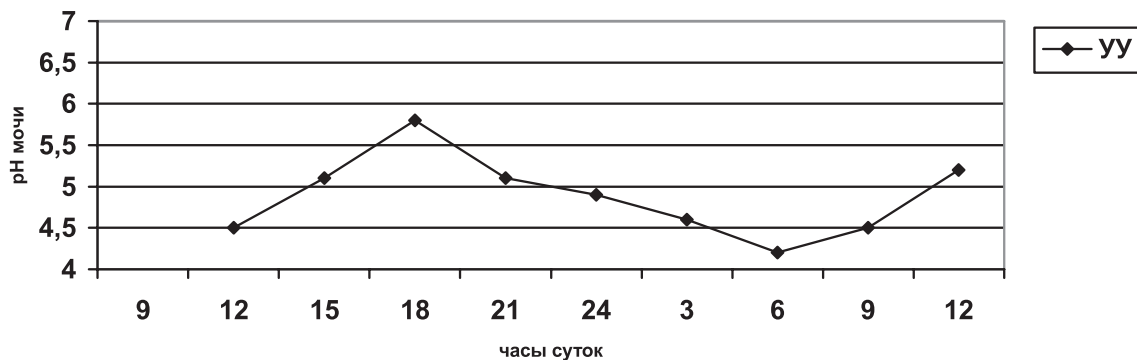


Рис. 2. Показатель pH-метрии у пациентов с УУ до начала лечения

следуемых составлял от 28 до 57 лет, в среднем $30,0 \pm 2,5$ года. Соотношение полов составило: мужчин (21 человек) – 77,7%, женщин – 22,3%. Также была выбрана контрольная группа № 2 ($n=8$) – здоровые лица мужского пола.

Больные были обследованы согласно алгоритмам МЗ Украины. Определение pH мочи проводилось с помощью pH-метрии на потенциометре pH-500. Мочевая кислота определялась в крови и моче по Мюллеру–Зейферту. Показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и канальцевой реабсорбции (КР) были рассчитаны с помощью классической методики (проба Реберга–Тареева) или динамической нефросцинтиграфии (ДНСГ) с ^{99m}Tc – ДМСО в динамике. Обработку результатов исследований проводили с использованием общепринятых методов на компьютере Samsung SM 753df с пакетами «QPRO» и «Statgraf».

Терапию цитратным препаратом (Цитал®, Конарк, Индия) проводили в течение 6 мес в индивидуальном режиме. Контроль лабораторных маркеров проводили на 30-е, 60-е сутки через 6 мес от момента начала терапии. Важным условием являлось разделение дозы на 3 (из расчета в 5 мл – 1,37 г динатрия гидроксен цитрата, разовая доза – 15 мл, суточная 45 мл – 12,33 г указанного вещества) приема, с регуляцией разовой дозы методом подбора после самостоятельного (пациентом) определения pH. В исследовании, с целью стандартизации результатов была выбрана стандартная доза 12 г/сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении кривых pH во всех группах была отмечена четкая тенденция динамичности амплитуды колебаний этого показателя у здоровых лиц. Так, за сутки pH мочи колебался в пределах 2–2,5 единиц (при разнице значений pH 5,5–7,0), что и является препятствием активации эндогенных камнеобразующих факторов (рис. 1).

В противоположность этому у лиц из основных групп имелась четкая тенденция к снижению pH до уровня 4,5–5,5 на фоне монотонной кривой суточного мониторинга данного показателя, что и определяло феномен повышенной седиментации солей и формирования уратных камней.

Считается, что возникновение в конкременте определенного химического состава слоя с другим химическим составом на фоне цитратной терапии способствует смещению pH в определенную сторону, с формированием конкремента иного химического состава. Таким образом, терапия цитратными смесями не должна устанавливать в моче новую постоянную pH, а способствовать диапазону колебаний pH на протяжении суток.

Современная доктрина терапии УУ указывает на достаточно вариабельные индивидуальные резервы интактных почек относительно регуляции водно-солевого обмена в организме.

У 29 пациентов с УУ границы колебаний pH в утренней моче находились в пределах 4,3–7,4, со средними значениями – $5,2 \pm 0,1$. У 2 лиц pH мочи была парадоксально щелочной (pH выше 7,2), а у 3 – нейтральной (pH 6,0–6,5). При pH-метрии в течение суток было установлено стойко кислую мочу, термолабильную при инкубации (рис. 2).

У лиц с обструкцией верхних мочевых путей (ВМП) происходило недостоверное смещение (pH 6,0–6,7), однако при раздельной pH-метрии на стороне поражения моча была стойко кислой.

По данным литературы, из всех возможных вариантов ликвидации калькулезной обструкции мочеточника наименьший урон работе почек несет самоотхождение камня. Случаи камневыделения патогномичны именно УУ, достаточно часты и характеризуются легким отхождением камня за короткий промежуток времени. При этом нарушения в водно-солевом гомеостазе имеются, но они наименее выраженные.

Проведение ЭУВЛ с последующей цитратной терапией или наоборот, является наименее щадящим, так как подразумевает отхождение конкрементов на фоне «оксидантного стресса», трудности рентгеновизуализации уратного камня, активацию воспалительного процесса, риск возникновения гнойного воспаления, перманентную обструкцию. Назначение цитратной терапии в данном случае должно учитывать все возможные риски, вплоть до камнеобразования.

Методика ТУКЛТ является более приемлемой, поскольку позволяет быстро ликвидировать острую обструкцию и наладить адекватный отток (стентирование мочеточника), когда начата цитратная терапия будет эффективной. Важным эндогенным фактором риска при УУ является триада «гиперурикемия–гиперурикозурия–гипероксалурия». В нашем исследовании экскреция солей мочевой кислоты в ранние сроки после ТУКЛТ была намного значительнее, чем после проведения ЭУВЛ и самоотхождения камня (табл. 1).

По данным исследователей, именно ранний период после восстановления уродинамики считается наиболее опасным в плане возникновения рецидива МКБ (максимально высокая концентрация активаторов и минимально низкая – ингибиторов камнеобразования). Этому способствует и наличие большого количества элементов воспаления в моче [5].

Обструкция ВМП, оказывала достоверное влияние на один из основных показателей эффективности терапии УУ

Таблица 1

Показатели экскреции мочевой кислоты в динамике, (ммоль/л)

Период	Группа				
	I	II	III	IV	M±m
До лечения	4,93±0,15	5,08±0,22	5,2±0,16	4,99±0,19	p<0,05
Спустя 1мес	4,6±0,21	4,95±0,18	5,0±0,19	4,8±0,15	p<0,05
Спустя 2 мес	3,46±0,19	4,36±0,15	4,02±0,17	4,71±0,21	p<0,05
Спустя 4 мес	3,56±0,16	4,05±0,20	3,95±0,19	4,3±0,15	p<0,05

Таблица 2

Показатели рН-метрии в динамике (диапазон 4,9±8,1)

Период	Группа				
	I	II	III	IV	M±m
До лечения	5,8±0,13	5,3±0,20	5,2±0,16	4,99±0,19	p<0,05
Спустя 2 мес	5,8±0,15	5,5±0,18	5,85±0,17	5,4±0,15	p<0,05
Спустя 4 мес	6,0±0,19	5,8±0,15	5,9±0,19	5,2±0,21	p<0,05
Спустя 6 мес	6,4±0,16	6,05±0,17	6,53±0,15	5,7±0,15	p<0,05

– экскрецию мочевой кислоты. Обструкция способствовала возникновению нарушений в почке (снижение внутрипочечной гемодинамики, венозная гиперемия органа, повышение внутривоханочного давления, снижение СКФ, КР и т.п.) и у таких пациентов экскреция мочевой кислоты была резко сниженной.

На фоне лечения наилучшие результаты рН-метрии и состояния динамики экскреции мочевой кислоты оказались у лиц I и III групп (табл. 2), а наихудшие в контроле. У лиц II группы отмечены удовлетворительные результаты. Влияние цитратной терапии на обмен мочевой кислоты выразилось в снижении ее экскреции и, следовательно, повышении показателя рН мочи.

Наиболее выраженные нарушения наблюдались у лиц, получивших ЭУВЛ, поскольку отхождение фрагментов камня проходило на фоне перманентной обструкции, в условиях которой отмечалась активация факторов литогенеза.

Сравнение результатов лечения у лиц II и III групп наглядно отражало решающую роль максимально ранней ликвидации обструкции (метод ТУКЛТ) с возможностью создания условий для полной реализации эффектов цитратной терапии. Так, на протяжении 4 мес цитратной терапии уменьшение экскреции мочевой кислоты отмечалось с 5,2±0,16 до 3,95±0,19 ммоль/л, т.е. до нормы, в отличие от данных IV группы, где последняя была стабильно высокой. Уменьшение экскреции мочевой кислоты напрямую зависело от темпов восстановления оттока мочи из ВМП, а главным условием было сочетание эффектов быстрой ликвидации обструкции и раннего назначения цитратной терапии.

При оценке результатов лечения на конец 6-го месяца была отмечена стойкая положительная динамика к изменениям рН мочи в I и III группах, где экскреция мочевой кислоты достоверно (p<0,05) и значительно уменьшалась. У лиц II группы отмечалось также уменьшение экскреции мочевой кислоты (p<0,05), но без такой выраженной динамики, как в предыдущих группах. В данном случае, именно условия быстрой ликвидации обструкции послужили необходимым фоном для эффективного действия цитратной терапии. Доказательством этого является динамика стабилизации рН мочи на протяжении 2 мес от начала

приема Цитала. Рассмотрение контрольных тестов у лиц IV группы не указывало на возможности каких-либо сдвигов рН, а показатель экскреции мочевой кислоты оставался высоким. В данной группе сохранялся высокий риск развития острой обструкции, острого воспалительного процесса и рецидива роста камня на фоне снижения почечных функций.

При оценке эффективности цитратной терапии четкий контроль рН мочи был единственно верным условием снижения риска камнеобразования. К окончанию лечения было установлено снижение частоты рецидивов возникновения уратных камней до 2,3% (I, II, III группы) при сравнении с 10,5% в контрольной группе (IV группа). Минимальный курс цитратной терапии может проводиться в течение 2 мес, полный – не менее 6 мес. Не исключена возможность того, что постоянный прием цитратных смесей не обязателен, и с установлением общих тенденций химизма мочи (по данным рН на протяжении 2 мес), можно проводить 10-дневные курсы терапии (с последующим 10-дневным перерывом) на протяжении нужного отрезка времени.

Таким образом, прием цитратного препарата (Цитал) у лиц с УУ на фоне восстановленной уродинамики верхних мочевых путей (наиболее предпочтительные варианты малоинвазивных технологий – ТУКЛТ, ЭУВЛ со стентированием или пункционной нефростомией) является самым эффективным средством терапии данного заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Терапию цитратными смесями следует начинать как можно раньше, подбор ее должен быть строго индивидуальным, а период проведения не менее 2 мес (оптимальные – до 6 мес).

2. Меры по устранению острой обструкции следует проводить в максимально короткие сроки, с применением малоинвазивных методов, направленных на ее полную ликвидацию.

3. План хемотерапии цитратными смесями должен быть составлен индивидуально, с учетом проведения комплексного обследования до и на протяжении курса лечения. Эффективность литолитической терапии напрямую

зависит от правильного приема литолитика с коррекцией рациона (гипопуриновая диета и пероральная гидратация) при постоянном контроле рН мочи.

4. Комбинация методов лечения (уретеролитотрипсия + литолитик, литолитик + ЭУВЛ + стентирование мочеточника/пункционная нефростомия, и т.д.) при УУ является более перспективной, чем применение одного вида терапии.

Роль цитратной терапии при лечении уратного уролитиаза за помощью малоинвазивных технологий

В.Р. Пепенін, В.В. Спиридоненко, В.М. Комаревцев, О.В. Беліченко, С.В. Пепенін

Проведено клінічне дослідження рідкої цитратної суміші у лікуванні уратного уролітіазу у 29 хворих. При оцінюванні ефективності цитратної терапії показник рН сечі був визнаний за найбільш важливою умовою лікування та зниження ризику утворення уратних каменів. При закінченні лікування було встановлено зменшення частоти рецидивів виникнення уратних каменів до 2,3% (I, II, III групи) при порівнянні з 10,5% в контролі (IV група). Мінімальною тривалістю курсу цитратної терапії потрібно вважати термін понад 2 міс, повним – не менше за 6 міс. Не виключено можливість за умов встановлення індивідуальних проявів хімізму сечі, призначення 10-денних курсів терапії (із подальшою 10-денною перервою) протягом потрібного терміну. Таким чином, вживання рідкого цитратного засобу (Цитал) в осіб із уратним каменням на тлі відновлення уродинаміки верхніх сечових шляхів (оптимальними варіантами є трансуретральна контактна літотрипсія, ударно-хвильова літотрипсія із стентуванням або на тлі пункційної нефростомії) є найбільш ефективним засобом терапії даного захворювання

Ключові слова: цитратна терапія, уратний уролітіаз, Цитал.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Рапорт Л.М., Васильев П.В. Показание к цитратной терапии с целью подготовки к ДЛТ // *Материалы Пленума правления Российского*

общества урологов. – М., 2003. – С. 59–60.

2. Возіанов О.Ф., Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Дзюрак В.С. Епідеміологія сечокам'яної хвороби,

як базис до її профілактики та організації медичної допомоги // *Праці VIII Пленуму асоціації урологів України.* – К., 1998. – С. 3–8.

3. Белобров В.М., Чугай А.В. Значения рН мочи при мочекаменной болезни. Фармакология почек: Тезисы докладов III Всеросс. научн. конференции. – Барнаул, 1990. – С. 11–13.

4. Вошула В.И. Мочекаменная болезнь. Этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. – Минск: ВЭВЭР, 2006. – С. 112–118.

5. Вошула В.И., Лыш Е.Я., Станкевич С.И. Инфекция в этиопатогенезе мочекаменной болезни // *Медицинские новости.* – 2007. – № 11. – С. 113–118.

6. Дзеранов Н.К., Константинов О.В., Бешлиев Д.А., Голованов С.А., Дрожжева В.В. Роль биохимических методов в динамическом наблюдении и лечении больных МКБ // *Урология.* – 2001. – № 1. – С. 18–21.

7. Дзюрак В.С. Мочекаменная болезнь: патогенез, диагностика, лечение // *Журнал практикующего врача.* – 1998. – № 2. – С. 2–4.

8. Дзюрак В.С., Крикун А.С., Когут В.В., Бойко А.І. Патолофізіологія цитратів та їх роль у виникненні каменів у сечових шляхах // *Здоровье мужчины.* – 2006. – № 3. – С. 98–107.

9. Когут В.В. Корекція гіпоцитратурії та гіперурикозурії в комплексній профілактиці повторного каменеутворення у хворих на щавелевокис-

лий нефролітіаз / *Дис. ... канд. мед. наук, К., 2007.* – 161 с.

10. Люлько О.В., Стусь В.П., Дніпрова О.А., Молчанов Р.Н. Вплив Блемарена на результати дистанційної літотрипсії у хворих на уратний та оксалатний уролітіаз // *Урологія.* – 1999. – № 4. – С. 228–31.

11. Люлько О.В., Стусь В.П., Дніпрова О.А. Застосування літотрипсії у лікуванні та метафілактиці сечокам'яної хвороби // *Урологія.* – 2000. – № 3. – С. 76–82.

12. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. – СПб: «Питер», 2000. – 379 с.

13. Черненко В.В. Патогенетичні аспекти, клініка, комплексне лікування про- і метафілактика сечокамісного нефролітіазу / *Дисс. ... д-ра мед. наук, К., 1994.* – 383 с.

14. Donsimoni R., Hennequin C., Fellahi S. et al. News Aspects of Urolithiasis in France // *Eur. Urol.* – 1997. – V. 31. – P. 17–23.

15. Early detection, diagnosis and management of kidney disease: Guidelines and recommendations. – Westwood: NKf, 2002. – 21 p.

16. Ito H., Kotake T., Nomura K., Masai M. Clinical and biochemical features of uric acid nephrolithiasis // *Eur. Urol.* – 1995. – V. 27, № 4. – P. 324–328.

17. Tiselius H-G. Metabolic evaluation of patients with stone disease // *Urol. Int.* – 1997. – V. 59, № 3. – P. 131–141.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕНЫМИ ВЫЯВЛЕНЫ ГЕНЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ АГРЕССИВНЫЙ РАК

Согласно статье британского Института исследования рака, вышедшей в журнале *Nature Genetics*, исследователям, наконец, удалось доказать, что гены влияют на риск развития множественной миеломы - рака плазматических клеток, сообщает *Medical News Today*.

Этот агрессивный вид рака поражает тип белых кровяных клеток, располагающихся в костном мозге. Несмотря на интенсивное лечение, обычно после постановки диагноза пациент живет не больше трех или пяти лет.

Притом, известно, что родственники пациентов с множественной миеломой в два или даже в

четыре раза больше других подвержены данной болезни. Но до сих пор исследователям не удавалось выявить соответствующие гены, стоящие за этой зависимостью.

В ходе своей последней работы британские специалисты просканировали ДНК более 1600 пациентов с множественной миеломой и сравнили ее с ДНК около 5900 здоровых людей, применив так называемое геномное исследование ассоциации (GWAS). Оказалось, у больных людей два участка генома были более распространены и связывались с повышенным риском развития болезни.

Хотя данные гены довольно часто встречаются у людей, дополнительный риск наличия одного из них составляет всего 30%. Между тем, эти гены стоят примерно за 37% случаями миеломы, фиксируемыми в европейских странах.

В любом случае, выделение проблемных генов в будущем позволит определять группу риска среди людей заранее и, возможно, получить новые методы лечения рака. Сейчас ученые проводят более масштабные изыскания, надеясь найти и другие генетические факторы.

www.meddaily.ru