

Обзор литературы

УДК616.61+616.62]-003.7-085.254.7-036.8

Роль нисходящего цитолиза

При использовании препарата БЛЕМАРЕН

В комплексном лечении больных с моче кислым нефролитиазом

Пасечников С.П. Андреев А.О. Возианов А.Ф.

Мочекаменная болезнь (МКБ) - широко распространенное заболевание, которое характеризуется образованием камня в мочевых путях, калькулезным пиелонефритом и, в результате, хронической почечной недостаточностью [12]. В Украине, как и за границей, наблюдается увеличение количества больных с МКБ. В 1998 году заболеваемость мочекаменной болезнью среди населения Украины составляла 80,75 на 100 тысяч, что на 21% больше, чем в 1992 году [10]. Соответственно распространенность данной патологии на 100 тысяч населения составила 313,74. В последние годы увеличилось количество больных, страдающих нарушением пуринового обмена, а также от почечных форм его проявлений. Увеличение конечных продуктов обмена пурина, выводящихся с мочой и ряд других причин, приводит к образованию в мочевых путях мочекислых кристаллов и конкрементов [37].

Мочекислый нефролитиаз (МКН) составляет от 7 до 30% всех случаев МКБ [17,25,38]. МКН составляет 19,6% всех случаев почечнокаменной болезни, 8% заболеваний верхних мочевых путей и 4,7% всех урологических заболеваний [22]. Сложность его лечения заключается в высокой частоте рецидивов, склонности к образованию множественных и кораллоподобных конкрементов, развитием этого вида нефролитиаза на фоне нарушения пуринового обмена, что проявляется в гиперурикемии и/или гиперурикурии, кристаллурии и стабильно кислой реакции мочи [6,11,37].

Разработана протеолизно-ионная теория патогенеза нефролитиаза, в основе которой лежат два главных фактора риска развития этого заболевания: недостаточность протеолиза мочи, что приводит к образованию матрицы камня, и оптимальные для седиментации камнеобразующих солей значения pH мочи [11,15]. Допускается, что основными патофизиологическими механизмами МКН являются постоянно низкие значения pH мочи, гиперурикурия, малый объем мочи [34]. Частота гиперурикемии при МКН составляет от 52% [3] до 54,3% [22]. Важным фактором, содействующим образованию кристаллов мочевой кислоты (МК) и мочекислых конкрементов, является гиперурикурия [27,40], которая встречается при МКН у 63,0% больных [3]. Образование кристаллов МК и моче-

кислых камней при наличии гиперурикурии много в чем зависит от pH мочи. При pH 7,4 МК полностью ионизирована и в такой форме присутствует в плазме крови. При pH 5,0 - 90% МК существует в неионизированной форме. При повышении pH до 5,4 это значение снижается до 70%. Количество ионизированной и неионизированной формы МК одинаково при pH 5,75 [1,2]. Насыщение мочи МК при pH 6,5 наступает при концентрации 3,87 ммоль/литр, а при 4,16 ммоль/литр раствор становится нестабильным, что создает условия для кристаллизации [5,26].

Исследования циркадного ритма pH мочи указывает на то, что для каждого вида почечных камней характерен свой тип изменений [11]. У больных с мочекислыми камнями почек характерно "кислое зацепление мочи" [36,40].

МК в организме человека - это конечный продукт пуринового обмена - 2, 6, 8 - триокси-пурин, образованный путем превращения гипоксантина и ксантина. Существует три источника образования МК в организме человека [24]:

- пуриновые соединения, введенные с пищей (пищевые нуклеиновые кислоты);
- синтез в организме новых пуринов из гликозола, глутамин и ряда других веществ, которые всегда присутствуют в организме;
- клеточные нуклеопротеиды.

Фонд МК в организме взрослого человека в норме составляет 1000 мг а скорость его обновления - 650 мг в сутки [24].

Выведение МК из организма осуществляется почками и кишечником. В нормальных физиологических условиях 2/3-3/4 МК выводится почками. Этот механизм включает 4 компонента [37]:

- I - клубочковая фильтрация;
- II - проксимальная реабсорбция 99,3% про- фильрованного количества МК;
- III - постреабсорбционная секреция;
- IV - постсекреторная реабсорбция 80% секретированной МК.

Нормальное содержание МК в сыворотке крови у мужчин составляет 0,15-0,48 ммоль/л, у женщин - 0,09-0,42 ммоль/л, выведение МК с мочой - 1,2-3,0 ммоль/24 ч [32].

Для правильной интерпретации состояния пуринового обмена, кроме установления уровня урикемии, необходимо провести исследование экс-

креции МК и ее клиренса. Изучение этих показателей у людей, страдающих заболеваниями мочевых путей, позволило определить среднее их значение. Они составили: для урикемии - $0,35 \pm 0,06$ ммоль/л, экскреции - $0,664 \pm 0,086$ г/сутки, клиренса - $7,2 \pm 1,8$ мл/мин./1,73 кв.м [22]. Приняты следующие критерии идентификации мочевого камня, подтверждающие мочекислый характер нефролитиаза [14]:

- отсутствие контрастирования камня при обзорной урографии (на наличие малококонтрастной тени) с соответствующим дефектом контрастирования, который выявляется при экскреторной урографии или ретроградной пиелографии;
- постоянная или периодически появляющаяся седиментация мочекислых солей при одновременно стабильно низких показателях pH мочи;
- результаты качественного анализа мочевых конкрементов, которые вышли самостоятельно.

Поскольку кроме рентггеннегативного камня дефект контрастирования чашечно-лоханочной системы на урограмме может быть обусловленный папиллярной опухолью лоханки, реже - парапелвичальной кистой, аномально расположенными почечными сосудами, кровяными сгустками в лоханке, важное место в дифференциальной диагностике принадлежит ультразвуковому исследованию (УЗИ). При этом конкременты определяются как эхоположительные с четкими контурами образования, расположенными в лоханочной системе. Ценным дополнительным признаком камня является выявление за этим образованием "акустической тени", что обусловлено поглощением ультразвуковых волн плотными структурами камня.

В лечении МКН особое место занимают ряд методов: оральный литолиз цитратными препаратами на фоне приема уриностатиков [13,38], восходящий литолиз через нефростомы и мочевые катетеры [7,33], чрескожная нефролитотрипсия и литоэкстракция [39], открытое хирургическое вмешательство [6], экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ЭУВЛ) [8,16,30,35].

Значительное место в лечении МКН занимает оральный литолиз цитратными препаратами на фоне приема уриностатиков и соблюдение диеты и во до-питьевого режима [9,31]. Основными действующими компонентами цитратных смесей это лимонная кислота и тризамещенные цитраты калия и натрия. Цитратные препараты являют собой буферные системы, действие которых определяется их буферной емкостью. Оральный литолиз цитратными препаратами является, с одной стороны, терапией первого уровня у пациентов с МКН, с другой - необходимым компонентом любого другого вида лечения больных МКН.

Механизм действия цитратов нельзя рассматривать как простое ощелачивание мочи [21]. Применение других препаратов, которые способствуют алкализации мочи, не дает такого терапевтического эффекта. Проведенные исследования свидетельствуют, что цитраты способствуют нормализации многих биологических процессов, которые лежат в основе возникновения МКН [23]. Введение их в организм обуславливает компенсацию имею-

щегося у больных дефицита лимонной кислоты, которая есть основным энергетическим субстратом цикла трикарбоновых кислот и в значительной степени влияет на обмен пуринов.

Нормализация процессов амониогенеза, которая происходит в процессе приема цитратных препаратов, за счет ингибирования фосфатзависимой глутаминазы способствует ликвидации резкого ацидоза мочи, который является одним из факторов мочекислового камнеобразования. Кроме этого, цитратам присуще непосредственное литолитическое действие. МК, обладая очень ограниченной растворимостью, обладает слабокислотными свойствами и может иметь енольную и кето-формы, которые объясняются следующим образом. В условиях алкализации мочи, возникающей за счет действия цитратов, происходит процесс енолизации (образование енольной формы) МК, который заключается в замене карбонильной группы гидроксильным радикалом. При следующем замещении водорода гидроксильных групп МК во 2- и 6-м положениях пуринового ядра на щелочные металлы, которые поступают из цитратов, образуются хорошо растворимые двузамещенные соли МК (при условии использования тризамещенных солей лимонной кислоты) [21,22].

Учитывая характер метаболических нарушений при МКН, целесообразно применение урико-статиков (аллопуринола), основной механизм действия которых лежит в ингибировании фермента ксантиоксидазы, что приводит к снижению уровня урикемии [21,29,31]. Аллопуринол представляет собой структурный аналог гипоксантина и действует ингибирующе на ксантиоксидазу, которая катализирует превращение гипоксантина в ксантин и ксантина - в мочевую кислоту [20].

Эффективность орального литолиза мочекислых конкрементов составляет, по данным разных авторов, от 52,5% до 80-85% [13,21,38]. Отсутствие эффекта при проведении орального литолиза связано с примесями в камне солей другого состава, образованием нерастворимой кальций-удерживающей оболочки в процессе литолиза [4,21]. Для растворения камня Ю.А. Пытель и соавторы рекомендуют поддерживать pH мочи в пределах 6,2 - 6,6, при которых литолиз протекает наиболее успешно. Большее ощелачивание мочи может вызывать осадок на камни фосфатов и карбонатов, что значительно затрудняет их растворение. В ходе лечения камни уменьшаются в размерах и могут вызвать обструкцию мочеточника и активизацию пиелонефрита, что потребует проведения мероприятий по возобновлению пассажа мочи [4]. Отсутствие эффекта нисходящего литолиза может свидетельствовать и об ошибочной диагностике в случае, когда камни состоят из цистина, триамтерена, 2,8-дигидроксиаденина или ксантина [29]. Л.П. Босас, А.И. Радавичус [4] в 2% случаев были вынуждены прекратить лечение в связи с непереносимостью цитратов. Препятствием успешному литолизу является активный воспалительный процесс в почке, сопровождающийся бактериурией,

нарушением пассажа мочи, а также резким снижением функциональных возможностей почки [22].

Противопоказаниями для лечения цитратными препаратами является хроническая почечная недостаточность, повреждение паренхиматозных органов, сердечно-сосудистая недостаточность при лечении препаратами наперстянки, частые обострения пиелонефрита, аллигурия и анурия [6]. Устранение окклюзии и обеспечение вывода мочи из почек в период литолиза достигают [19,28] установлением в верхних мочевых путях стента. В случае литолиза при выраженной функциональной недостаточности почки считают [19] целесообразным использование рефлюксирующего стента, который обеспечивает рефлюксирование мочи из пузыря в лоханку, в которой находится камень. В этих условиях во время приема цитратных препаратов моча контралатеральной почки с соответствующим значением pH будет частично поступать по стенту из мочевого пузыря на сторону поражения, оказывая литолитическое действие.

Тяжело прогнозировать сроки, за которые камень может раствориться, поскольку это зависит от индивидуальных особенностей организма и конкрементов [22]. В одних случаях литолиз происходит в течение 3-4 месяцев, в других для этого необходимо значительно больше времени. Растворения уратных камней можно добиться у 52,5% пациентов в течение 4-11 месяцев [13]. Перспективным, и по сути необходимым, является применение цитратных препаратов больными МКН, которым проводится ЭУВЛ. M.I. Ezzat [30] из 50 пациентов с уратными камнями почек только 30 лечил ЭУВЛ (группа А), тогда как у 20 больных ЭУВЛ комбинировал с оральной алкализацией мочи (группа В). В ряде случаев алкализацию мочи у пациентов группы В частично проводили через мочевыводящий катетер, когда он вводился с целью диагностики или ликвидации обструкции мочеточника (продолжительность этой процедуры варьировалась от нескольких часов до 4 дней). Средняя длина оси камней в обеих группах больных составляла 3,6 сантиметра. В группе А 76,6% пациентов освободились от камней в течение 3 месяцев после ЭУВЛ по сравнению с 90% в группе В, которые дополнительно подвергались оральному литолизу. Дезинтеграция камней во время литотрипсии увеличивает общую площадь контакта литолитика с камнем, повышая эффективность литолиза. Учитывая то, что часть камней МК имеет внешний слой, содержащий оксалат или фосфат кальция, а также в случае смешанных уратных камней дробление камня дает возможность проводить литолиз там, где раньше он был бы неэффективен. Пациенты группы В от фрагментов камня после литотрипсии освободились за более короткий срок. Использование орального литолиза после ЭУВЛ обеспечивало более низкую частоту обструкции мочевого пузыря по сравнению с пациентами группы А.

Считая [8], что нисходящий литолиз цитратными смесями показан всем больным МКН после проведения ЭУВЛ, поскольку он обеспечивает с

одной стороны, эффективное влияние литолитика после разрушения камня ударными волнами, которые генерируются экстракорпорально, а с другой стороны - обеспечивает литолиз фрагментов камня в местах, откуда затруднена их эвакуация (нижняя группа чашечек), а также приводит к уменьшению размеров камня после литотрипсии, что способствует их спонтанному отхождению. Это, в свою очередь, позволяет добиться более полного освобождения верхних мочевых путей от фрагментов мочекаменных конкрементов, снижает ударно-волновую нагрузку на почку, сокращает сроки нисходящего литолиза, уменьшает необходимость в дополнительном вмешательстве, связанном с обструкцией мочевого пузыря фрагментами камня и развитием острого обструктивного пиелонефрита (катетеризация мочевого пузыря, эндоскопическое удаление фрагментов камня, перкутанная нефростомия), что, в целом, позволяет повысить эффективность лечения больных МКН.

В связи с успехами, достигнутыми при проведении нисходящего литолиза у пациентов с МКН вызывает интерес препарат БЛЕМАРЕН. Он представляет собой гранулы, содержащие лимонную кислоту (39,9 части), калия гидрокарбонат (32,25), натрия цитрат (27,85) [18]. Дозу препарата устанавливают индивидуально для каждого больного на основании определения pH мочи. Суточную дозу принимают, обычно, за три приема (утром, днем и вечером) после еды. Гранулы растворяются в воде или фруктово-ягодном соке. Реакцию мочи пациент определяет приложенной к препарату индикаторной полоской. Среднесуточная доза склонна к значительным индивидуальным колебаниям. Она может содержать от 6,0 до 18,0 г гранулята, что соответствует от двух раз - по одной мерной ложке или до трех раз - по 2 мерные ложки. Дозирование БЛЕМАРЕНА можно считать правильным, если трижды измеренные значения pH перед новым приемом препарата находятся в пределах от 6,2 до 6,8.

У пациентов с сердечной недостаточностью, которым проводится лечение сердечными гликозидами, необходимо учитывать, что средняя суточная доза гранулята (12,0 г) содержит приблизительно 1,5 г калия. При назначении бессолевой диеты (при гипертонической болезни, заболеваниях сердца, почек) необходимо учитывать, что в 12,0 г гранулята содержится приблизительно 0,9 г натрия. Компенсированная стадия почечной недостаточности, не сопровождающаяся задержкой калия в организме не мешает проведению терапии БЛЕМАРЕНОМ (в случае необходимости производится определение концентрации электролитов в сыворотке крови).

Поскольку БЛЕМАРЕН не содержит углеводов, его можно назначать больным МКН с сопутствующим сахарным диабетом.

Таким образом, БЛЕМАРЕН - высокоэффективный препарат для нисходящего литолиза, используется для пациентов с МКН как терапия первой линии, так и в комплексе с другими методами лечения этого сложного заболевания.

Список литературы

1. Авдалбекян С.Х., Агаджанян И.Г., Гарибян Ж.С. Методики диагностики и лечения мочекаменных диатезов: метод. Рекомендации. - Ереван, 1983. - 17с.
2. Агаджанян И.Г., Гарибян Ж.С. О значении изучения циркадной деятельности почек больных мочекаменным диатезом Материалы I конференции урологов Закавказских республик. - Сухуми, 1977. - С.75-76.
3. Альзаб Сабри. Комплексное лечение и реабилитация больных уратным уролитиазом: автореф. дисс. Канд. Мед. наук. - Киев, 1991. - 24с.
4. Босас Л.П., Радавичус А.И. Причины неудовлетворительных результатов перорального хемолитолиза уратных камней почек материалы IV Всесоюзного съезда урологов. - Москва, 1990. - С.128-129.
5. Варшавский Б.Я., Зверев Я.Ф. Почечный транспорт уратов Регуляция функции почек и водно-солевого обмена. - Барнаул, 1978. - Вып.5. - С.24-40.
6. Возианов А.Ф., Серняк П.С., Байло В.Д. Хирургическое лечение рецидивного нефролитиаза. - Киев, 1984. - 152с.
7. Возианов А.Ф., Дзюрак В.С., Черненко В.В., Желтовская Н.И. Применение нового литолитического раствора "Оксалаг" для восходящего литолиза и метафилактической перфузии при уратокаменном нефролитиазе Материалы IV Всесоюзного съезда урологов. - Москва, 1990. - С.104-106.
8. Возианов А.Ф., Дзюрак В.С., Черненко В.В., Андреев А.О., Комбинированное лечение больных мочекаменным нефролитиазом с применением экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии и нисходящего литолиза / В кн. Дистанционная литотрипсия в лечении моче-желчекаменной болезни. - Днепропетровск, 1994. - С.91-92.
9. Возианов А.Ф., Дзюрак В.С., Черненко В.В. и др. Коррекция нарушений пуринового обмена при комбинированном лечении мочекаменного нефролитиаза / Труды XXIX межрегиональной научно-практической конференции урологов. - Днепропетровск, 1995. - С. 4-5.
10. Возианов А.Ф., Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Дзюрак В.С. Эпидемиология мочекаменной болезни как базис для ее профилактики и организации методической помощи. // Работы VIII Пленума Ассоциации урологов Украины. - Киев, 1998. - С.3-7.
11. Дзюрак В.С. Протеолиз и концентрация водородных ионов мочи в патогенезе и лечении почечнокаменной болезни: автореф. Дисс- докт. Мед. наук. - Киев, 1987. - 46с.
12. Дзюрак В.С., Желтовская Н.И. Метафилактика почечнокаменной болезни: метод. Рекомендации. Киев, 1987. - 14с.
13. Дзюрак В.С., Возианов А.Ф., Савчук В.И. Применение цитратной смеси "Блемарен" в комплексном лечении мочекаменного нефролитиаза // Урология. - 1999. - т. 3, №1. - с.29-32.
14. Единный Ю.Г. Современные неоперативные методы лечения и метафилактики почечнокаменной болезни (Неоперативные методы лечения мочекаменной болезни и медикаментозная профилактика ее рецидивов. - Киев, 1972. - С. 3-18.
15. Единный Ю.Г., Дзюрак В.С., Желтовская Н.И. Протеолизно-ионная теория патогенеза почечно-каменной болезни (Урология и нефрология. - 1989. - №6. - С.37-40.
16. Иванов А.О., Комяков Б.К. Разрушение рентгеноконтрастных камней почек и мочеточников (Матер. IV Всесоюзного съезда урологов. - Москва, 1990. - с.50-51.
17. Колпаков И.С. Принципы консервативной терапии уролитиаза (Матер. IV Всесоюзного съезда урологов. - Москва, 1990. - С. 150-151.
18. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание 13. - Харьков, 1997. - Т.1. - С.504-506.
19. Морозов А.В., Покровский С.К., Варенцов Г.И. Литолитиаз окклюзирующих уратных камней с применением стента (Урология и нефрология. - 1984. - №2. - С.36-40.
20. Пихлак Э.Г., Пиляев В.Г. К механизму действия аллопуринола (Советская медицина, 1981. - №10. - 111-114.
21. Пытель Ю.А., Золотарев И.И., Чабанов В.А. и др. Основные принципы медикаментозной терапии больных мочекаменным (уратным) нефролитиазом: Метод. Рекомендации. - Москва, 1985. - 17с.
22. Чабанов В.А. Мочекаменный нефролитиаз (симптоматика, диагностика, лечение). (Автореф. Дисс. - канд. Мед. наук. - Москва, 1982. - 19с.
23. Чакалева И.И. Фармакодинамическое изучение влияния препаратов лимонной кислоты и ее солей на больных при лечении уратного нефролитиаза: автореф. дисс. - канд. Биол. Наук. - Москва, 1973. - 15с.
24. Чернышев В.М., Айзман Р.И. Синдром гиперурикемии у детей. - Новосибирск, 1990. - 56с.
25. Asper R. Stone analysis (Urological Research. - 1990. V.18. - Suppl.1. - S.9-12.
26. Bowyer R., Brockis J., McCulloch R. The role of common urinary constituent in the precipitation of ammonium acid urate (Clin. Chim. Acta. - 1979. - V.99. - P.221-227.
27. Charlton C.A. urinary detergent and urolithiasis (Brit J. Urol. - 1989. - V.63, N6. - P.561-564.
28. El-Fagin S.R., Sham-Suddin A.B., Chokrabarti A. et al. Polyurethane internal ureteral stents in treatment of stone patients: morbidity related to indwelling times (J. Urology. - 1991. - V.146, N6. - p.1487-1491.
29. Ettinger B. Allopurinol for the treatment of uric acid and calcium calculi (Progress in Basic and Clinical Pharmacology. - S. Karger, Basel. - 1991. P.16-36.
30. Ezzat M.L. Treatment of radiolucent renal calculi urine ESWL combined with urine alkalization (International Urology and nephrology. - 1990. - V.22, N4. - P. 319-323/
31. Hess B. Prophylaxis of uric acid and cystine stones (Urol. Res.. - 1990. - Suppl.1. - S.41-44.
32. Kaufman J.J. (ed) Current urological therapy. - Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro. Tokyo. Sidney, Hong Kong. - 1986. - 624p.
33. Laville M., Pelle-Francos D., Maillet et al. Traitement local des calculs obstructifs d'acide urique (Nephrologie. - 1987. - V.8, N21. - p. 59-63.
34. Reise R.J., Sakhae K. Uric acid nephrolithiasis: pathogenesis and treatment (J. Urology. - 1992. V.148, N3. - P.765-771.
35. Royce P.L., Fuchs G.J., Lupu A.N., Chaussy C.G. The treatment of uric acid calculi with extracorporeal shock wave lithotripsy (Brit. J. Urol. - 1987. - V.60, N1. - P.6-9.
36. Talbot J. H., Yu T.F. Gout and uric acid metabolism. - "New York. Stratton Inter. Med Book. Co. - 1976. - 316p.
37. Williams-Larson A.W. Urinary calculi associated with purine metabolism. Uric acid nephrolithiasis (Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. - 1990. - V.19, N4. - P.821-837.
38. Wilson D.M. Clinical and laboratory approaches for evaluation of nephrolithiasis (J. Urology. - 1989. - V.141, N3. - P.770-774.
39. Winfield H.N., Clayman R.V., Chaussy C.G. et al. Monotherapy of staghorn renal calculi: a comparative study between percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy (J. Urology. - 1988. - V.139, N5. - P.895-899.
40. Yu T.F. Urolithiasis in hyperuricemia and gout (J. Urology. - 1981. - V. 126, N4. - P. 424-434.