

Метаболическая оценка и метафилактика для пациентов, страдающих МКБ

Metabolic Evaluation and Metaphylaxis in Patients Suffering from Urolithiasis

К.-Х. Бихлер, С. Ламе, В. Маттаух, В.Л. Штромайер,

Урологическое отделение университета Эберхарда Карлса, г. Тюбинген, Германия

Резюме

Образование мочевых камней следует рассматривать как симптом мочекаменной болезни (МКБ). Поэтому наряду с санацией мочевого камня необходимо проводить метафилактику, направленную на предотвращение роста мочевых рецидивирующих камней.

И в эпоху экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии, часто оставляющей осколки камней, а также минимально-инвазивных методов лечения мочевого камня метафилактика имеет большое значение.

Рекомендация метафилактики основывается на метаболическом исследовании пациентов, страдающих мочекаменной болезнью, объем которого должен ориентироваться на тип мочевого камня. Поскольку вид мочевого камня является решающим фактором, его анализ следует выполнять до назначения метафилактики.

В принципе, образование мочевого камня следует рассматривать как многофакторный процесс, и поэтому путем метаболических тестов необходимо выявлять нарушения функции почек, транспортировки и состава мочи. Принимая во внимание тот факт, что часто мочевые камни содержат кальций, особое значение имеет диагностика метаболизма кальция. Оправдывает себя подход, прибегать только к ориентировочной базовой диагностике пациентов с единственным случаем образования кальций-оксалатных камней. При рецидивирующем кальций-оксалатном уролитиазе показана расширенная диагностика, включающая также функциональные тесты в случае необходимости. В качестве причины образования мочекислых, цистиновых и инфицированных камней в любом случае следует предполагать нарушения обмена веществ, поэтому для таких камней оправдано детальное исследование даже при первом случае камнеобразования.

Поскольку большинство факторов риска мочекаменной болезни зависят от питания, в качестве основного мероприятия метафилактики следует рекомендовать пациентам соответствующее изменение питания. Все остальные, целенаправленные мероприятия метафилактики мочекаменной болезни должны зависеть от результатов метаболической оценки.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, уролитиаз, метаболическая оценка, метафилактика, рекристаллизация камня, рецидив камнеобразования

Abstract

The formation of urinary calculi has to be regarded as a symptom of a complex disease. Thus, in addition to stone removal prevention of stone regrowth and recurrence as well as purposeful metaphylaxis are required. Although a new era has begun with the introduction of extracorporeal shock wave lithotripsy - often leading to residual stone fragments - and although minimal invasive stone treatment has become possible, metaphylaxis is a factor that should not be neglected.

The metabolic evaluation of the individual stone patient forms the basis for recommendations as to the metaphylactic measures to be taken; their extent is contingent on the stone composition. Since the nature of the urolith is a decisive factor, its analysis is the most important step to be taken prior to any kind of metaphylactic treatment.

In principle, the formation of urinary calculi has to be considered as a multifactorial event, and it is therefore necessary to reveal renal malfunctions, disturbances in the transport or the composition of the urine by appropriate metabolic tests. On account of the frequency of the calcium oxalate stone disease, diagnosis of calcium metabolism is of particular importance here. For an efficient metaphylaxis in patients with solitary calcium oxalate stone occurrence it has proved sufficient to take the essential diagnostic measures. However, as far as recurrent calcium oxalate urolithiasis is concerned extended diagnostics is required; functional tests may be necessary. In patients suffering from uric acid-, cystine- or infection induced stone it has to be supposed that there are metabolic disorders underlying; it is therefore justifiable to make extended diagnostics. On account of the fact that most risk factors in urolithiasis relate to nutrition, appropriate change of nutrition has to be recommended as the essential metaphylactic measure. All other specific measures depend on the results of the metabolic evaluation.

Key words: Urolithiasis – Metabolic Evaluation – Metaphylaxis – Stone-regrowth – Stone recurrence

Введение

Образование мочевых камней следует рассматривать как симптом заболевания. При этом почки задействованы различным образом или же являются причиной заболевания. По этой причине лечение охватывает как удаление камня (санация камня), так и диагностику, а также терапию метаболических нарушений, вызывающих заболевание (метафилактика мочевых камней). Все мероприятия, проводимые в связи с дальнейшим лечением осколков камней, оставшихся после санации мочевых камней, или предотвращение мочекаменного рецидива обобщены в понятии метафилактика мочевых камней (Рис. 1). В этом отношении метафилактику можно назвать также формой вторичной профилактики [1, 2]. Теоретически каждому пациенту, страдающему мочекаменной болезнью показана метаболическая оценка, т.е. поиск изменений в функционировании печени. Однако, объем обследований зависит от конкретного случая МКБ.

Проблематичность МКБ заключается, наряду с устранением острой боли при наличии камня в мочеточнике, обструкции (с последующей инфекцией мочевых путей) или постоянной альтерацией слизистой оболочки почечной лоханки или чаши в связи с конкрементами, прежде всего, в высокой степени рецидива. Частота появления рецидива зависит от типа камня. Для цистиновых камней она составляет 60-70%, мочекислых камней/уратов – 50-65%, брушитов –

Метафилактика МКБ

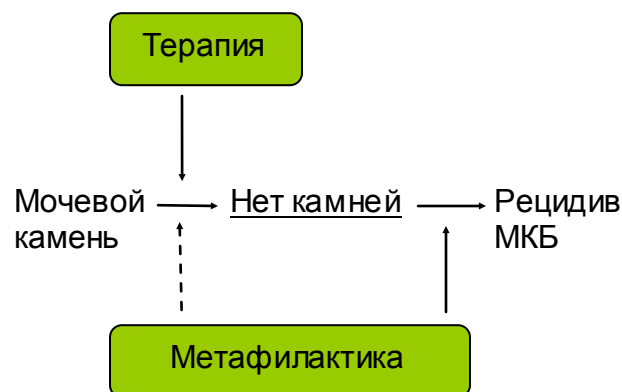


Рис. 1 Функции метафилактики МКБ

50-60%, струвитов/апатитов – 40-50%. Для кальций-оксалатного литиаза этот показатель составляет 30-50% [3].

Предпосылкой для лечения, выходящего за рамки удаления конкремента, является достаточно точный анализ мочевого камня и определение факторов риска образования мочевых камней (инфекция мочевых путей, pH мочи, экскреция кальция, щавелевой кислоты, мочевой кислоты, цистина, а также определение цитрата) [4].

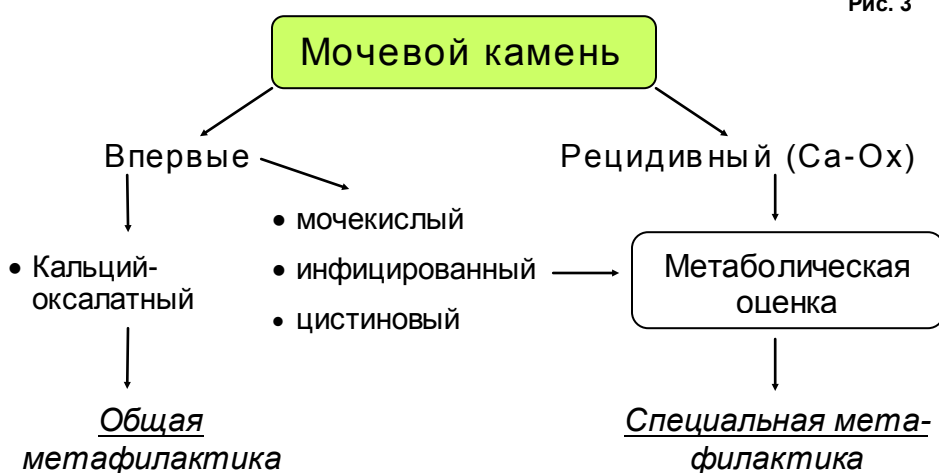
Следует учитывать, что мочевые камни в зависимости от их вида по-разному реагируют на

Рис. 2 Факторы появления мочевых камней

Многофакторный генезис МКБ



Рис. 3 Необходимость общей и специальной метафилактики



метафилактику (диету, медикаментозное изменение pH мочи, экскреции цитрата и др.). Обращать внимание надо также на различие в частоте рецидива между видами камней.

Образование мочевых камней имеет, конечно же, многофакторную природу (Рис. 2). Тем не менее, с терапевтической точки зрения для отдельных видов камней можно составить типичные профили рисков.

Применение соответствующей метафилактики должно основываться на диагностической классификации МКБ и удалении конкрементов. Исходя из практических соображений метафилактику подразделяют на общую и специальную (Рис. 3).

Общая метафилактика мочевых камней всегда требуется в тех случаях, когда речь идет об однократном появлении мочевых камней, и при базовом обследовании пациента не было обнаружено отклонений в обмене веществ (Табл. 1). Для пациентов с инфицированными, мочекислыми и цистиновыми камнями всегда требуется специальная метафилактика, поскольку эти камни всегда ассоциируются с нарушениями обмена веществ и функции почек. Всем пациентам с рецидивной МКБ необходимо также пройти более детальное метаболическое обследование и следовать рекомендациям специальной метафилактики МКБ (Табл. 2).

Целесообразно разделять обследование на базовую оценку и программу дальнейшего обследования. Критериями, определяющими количество мероприятий обследования, являются вид мочевого камня, частота образования мочевых камней и результаты ориентировочной базовой диагностики [5].

Табл. 1 Необходимость общей и специальной метафилактики

Метаболическая оценка (базовая диагностика)	
Сыворотка	креатинин мочевина мочевая кислота калий кальций фосфат
Моча	состояние мочи культура мочи pH

Табл. 2 Метаболическая оценка (расширенная диагностика)

Метаболическая или ренальная оценка (расширенная диагностика)	
Сыворотка	паратгормон 1,25 витамин D кальцитонин остеокальцин
Моча	суточный сбор мочи (кальций, щавелевая кислота, цитрат, мочевая кислота) магний цистин белок уромукоид
Другие (при необходимости)	тест на кальцевую нагрузку тест на остеокальцин остеоденситометрия тест на нагрузку хлоридом аммония клиренс инулина/фосфата

Рис. 4+ Мочевой камень **а)** рентгendifрактограмма;
б) поляризационная микроскопия

В случае единичного образования кальций-оксалатного конкремента для начала достаточно базисной оценки (Табл. 1). Только в случае обнаружения патологии при выполнении базовой диагностики показано дальнейшее обследование (например, при мочекишечной диатезе, уреаз-позитивной инфекции мочевых путей или нарушении метаболизма кальция). Базовая диагностика менее дорогостоящая, оправдывает расходы и поэтому должна выполняться для каждого пациента, страдающего МКБ.

В случае рецидивирующего образования кальций-оксалатов базовой оценки не достаточно и необходимо проводить дальнейшую диагностику с целью определения возможных ранее не известных метаболических нарушений (Табл. 2).

То же касается и пациентов с мочекишечными, цистиновыми и инфицированными камнями. Для последних названных форм МКБ причиной заболевания может быть метаболическая или ренальная альтерация. Поэтому названная группа пациентов нуждается в соответствующем обследовании (Табл. 2). Выбор дальнейшего вида диагностики зависит при этом от результатов анализа конкремента и должен учитывать конкретные проблемы метаболизма. В отдельных случаях может понадобиться также еще более тщательное обследование в форме

проверки функционирования обмена вещества [6-8].

Порядок обследования пациентов, страдающих МКБ

Основной предпосылкой для принятия решения о виде метафилактики МКБ является анализ изъятых конкрементов. На его основании выполняется определение факторов риска, при этом могут использоваться следующие надежные методы: рентгеновская дифрактометрия, инфракрасная спектроскопия, поляризационная микроскопия.

- С помощью рентгеновской дифрактометрии (Рис. 4а) анализируется кристаллическая структура вещества. Эта кристаллическая структура является результатом связывания элементов, входящих в химический состав. Рентгеновская дифрактограмма однозначна для любого кристаллического вещества. Предел обнаружения компонентов мочевого камня составляет 2-5% по массе [1,9,10].
- С помощью инфракрасной спектроскопии исследуется взаимодействие электромагнитного излучения с молекулами. Взаимодействие электромагнитного излучения (инфракрасного света) с веществом приводит к ослаблению излучаемой энергии, соответствующему дискретной абсорбции. С помощью ИК-спектра можно дать характеристику веществ, исходя из их функциональных структурных групп, а также их связывания. Предел обнаружения компонентов мочевого камня для ИК-спектроскопии составляет 5-10% по массе [11].
- Принцип поляризационной микроскопии (Рис. 4б) основывается на идентификации веществ, входящих в состав мочевого камня, посредством их оптических свойств. В диагностике мочевых камней обычно используется метод зернистых препаратов. Для этого мочевого камня, измельченный в порошок, заливают разными иммерсионными маслами. Минералы различают по светящемуся горению и двойному горению, их оптическому характеру и морфологическим свойствам. Предел определения с помощью поляризационной микроскопии составляет от 1 до 2% по массе [1,11].

Поскольку все методы наряду с преимуществами имеют определенные недостатки, идеальным считается комбинирование двух методов анализа. В нашей лаборатории оправдала себя комбинация рентгеновской дифрактометрии с поляризационной микроскопией. Исходя из по-

лученных таким образом данных, можно проверить факторы риска для соответствующих типов камней [12].

Разрушение камня (с помощью ЭУВЛ или инструментально) нередко приводит к замедленному отхождению конкрементов. Анализ (поляризационная микроскопия, рентгеновская диффрактометрия) нескольких образовавшихся в результате ЭУВЛ осколков камней, выполненный в рамках собственного исследования, показал, что у 75% пациентов состав основных компонентов одинаков для всех исследованных конкрементов, а отличия в составе прочих компонентов составляет 20%. Это позволяет сделать вывод о том, что при многократном отхождении конкрементов после ЭУВЛ достаточно анализа одной порции осколков [13].

Без надежного анализа мочевого камня невозможно принять правильное решение касательно вида и объема метафилактических мероприятий. Дальнейшим критерием для определения объема обследования является частота камнеобразования. Пациенты, у которых за два года было зарегистрировано несколько случаев образования мочевых камней, должны пройти детальное обследование метаболизма независимо от вида мочевого камня.

В процессе дальнейшей диагностики выполняется исследование мочи. Сначала с помощью тестовых полосок или микроскопического исследования нативной мочи и мочевого осадка. Базовая диагностика мочи дополняется микробиологическим исследованием и измерением рН мочи. Названные виды исследования мочи позволяют обнаружить предрасполагающие факторы, такие как мочекислый диатез, нарушение окисления мочи или инфекция мочевых путей, которые определяют направление дальнейшего обследования.

По разному относятся к суточному сбору мочи для определения содержания кальция, щавелевой кислоты, мочевой кислоты и цитрата при первом обнаружении мочевого камня (учитывая расходы на это мероприятие). Тем не менее, оно, как и прежде, остается золотым правилом для определения в моче литогенных веществ и веществ, ингибирующих образование камней. Широкий диапазон разброса результатов и высокая степень последовательных ошибок в определении (30%) вызваны неправильным сбором. Оценить надежность сбора мочи помогает контроль количества собранной мочи и определение экскреции креатинина в моче. Учитывая вышеупомянутые проблемы, связанные со сбором мочи, необходимо выполнять, как минимум, два суточных сбора мочи в амбулаторных, т.е. домашних условиях.

Штромайер [14] предложил заменить исследование суточного сбора мочи спонтанными пробами мочи. Он сумел показать, что этот метод позволяет надежно определить экскрецию веществ, способствующих образованию и ингибирующих образование конкрементов, относительно экскреции креатинина.

Однако этот метод еще необходимо проверить на большей группе пациентов, прежде чем утвердить его в качестве нормы. Есть основания надеяться, что метод исследования спонтанно собранной мочи в будущем исключит ошибки при сборе мочи и позволит получать более воспроизводимые результаты. В урологической практике этот метод может иметь больше преимуществ, поскольку требует меньше организационных усилий со стороны пациента [14].

Базовая диагностика параметров сыворотки обусловлена требованиями санирования мочевого камня (например, обнаружение инфекции мочевых путей), она помогает исключить гиперкальциемию, которая может быть следствием первичного гиперпаратиреоза (причина у 2-3% всех пациентов, страдающих мочекаменной болезнью) [15].

Расширенная диагностика (например, гормональных параметров метаболизма кальция) оправдана лишь в том случае, если были выявлены патологии (например, гиперпаратиреоз) при выполнении базовой серологической диагностики.

Показания для расширенной метаболической или ренальной оценки могут появиться при выявлении патологий с помощью базовой диагностики или при наличии таких форм МКБ, при которых следует всегда предполагать нарушение обмена веществ (мочекислые, цистиновые, инфицированные камни или рецидивирующие кальций-оксалатные камни). Конкретные исследования должны зависеть от соответствующей формы МКБ. Поэтому общие рекомендации относительно стандартной программы расширенного исследования не представляются возможными. Соответствующие исследования рассматриваются в связи с типом обнаруженного мочевого камня.

В арсенале средств расширенной диагностики находится, в любом случае, исследование суточного сбора мочи, позволяющее определить содержание кальция, мочевой кислоты, фосфата, щавелевой кислоты, цистина, протеина, а также таких ингибиторов, как цитрат и магний.

Принимая во внимание большое количество пациентов, страдающих МКБ, которым была выполнена ЭУВЛ, возникает вопрос относительно того, когда следует проводить диагностику метаболизма. Перспективные исследования доказывают, что результаты исследования

суточного сбора мочи до и после выполнения ЭУВЛ, независимо от дезинтеграции конкрементов, не отличаются [16]. Исходя из практических соображений исследование суточного сбора мочи следует начинать после прекращения микро- и макрогематурии после ЭУВЛ.

Специальные методы метаболической оценки

Ко всем особым вопросам метаболизма кальция относятся, наряду с определением кальция и фосфата в моче, измерение важных для гомеостаза кальция параметров (паратормон, 1,25-витамин D, кальцитонин и остеокальцин). Помимо этого, для классификации идиопатической гиперкальциемии можно использовать тесты функции обмена веществ (тест на остеокальцин, тест на кальциевую нагрузку по методу Пака) [17,18]. С этой целью мы используем разработанный Паком метод дифференцирования форм гиперкальциемии [12,17] или тест на остеокальцин [18]. Описанный Паком тест на кальциевую нагрузку рассчитан лишь на однократное определение ввиду низкой воспроизводимости результатов. Этот тест позволяет различать абсорбтивную (тип 1 и 2), резорбтивную и ренальную гиперкальциемию [17]. Резорбтивная гиперкальциемия появляется вследствие усиленного отделения кальция от скелетной ткани (например, при первичном гиперпаратиреозе или первичном заболевании костей). Абсорбтивная гиперкальциемия объясняется патологической гиперабсорбцией кальция в кишечнике. Ренальная гиперкальциемия происходит от пониженной обратной резорбции канальцев.

Выполнение теста на определение нагрузки согласно Паку: на протяжении 7 дней пациенты соблюдают диету с низким содержанием кальция (400 мг/день) и пьют дистиллированную воду по 1500 мл/12 часов. Затем пациенты собирают утренний 2-часовой диурез мочи полученный натощак в 7-9 часов, после этого берется кровь на анализ кальция и неорганического фосфата. Затем пациенты принимают перорально 1 г кальция и собирают мочу в течении 4 часов. В обоих сборах мочи определяется содержание кальция и креатинина. Для выполнения вычислений определяется соотношение (коэффициент) кальция и креатинина. У здоровых пациентов показатели должны быть следующими: коэффициент кальция-креатинина в 2-часовом сборе мочи натощак – 0,09; в 4-часовом сборе мочи после приема кальция – 0,15. На основании этих измерений гиперкальциемию можно классифицировать как резорбтивную, абсорбтивную или ренальную.

Для дальнейшей дифференциации гиперкальциемии мы используем тест на остеокальцин

[18]. При этом в качестве индикатора используются свойства остеобластного энзима остеокальцин, проявляющиеся при резорбтивных процессах в костях под воздействием ограниченного поступления кальция; они позволяют судить об активности остеобластов (индикаторы костного обмена веществ) (Рис. 5)

Согласно условий данного теста, после однонедельного соблюдения диеты с низким содержанием кальция (400 мг/день) измеряют уровень остеокальцина в плазме. Увеличение показателей свидетельствует о повышенной активности остеобластов вследствие усиленного высвобождения костного кальция. Пациенты, у которых наблюдается подобная реакция, не могут лечиться с помощью диеты с низким содержанием кальция, поскольку в таком случае появляется опасность развития остеопении. В

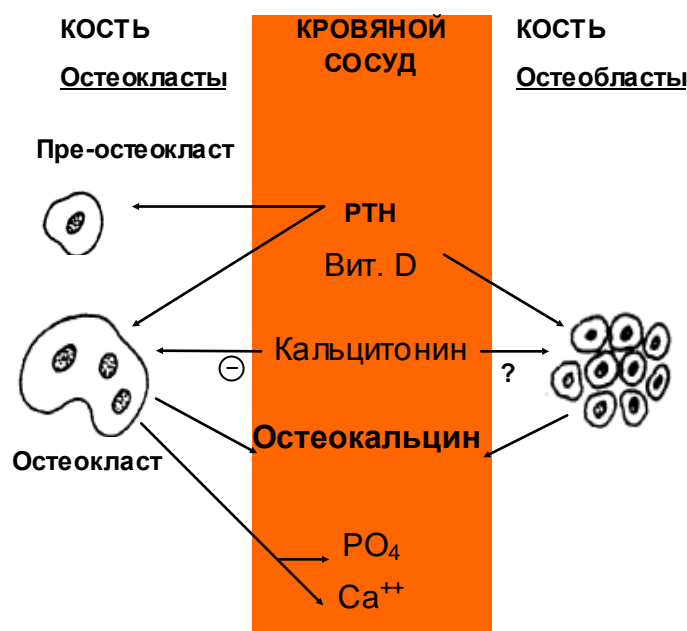


Рис. 5 Остеокальцин как энзим для индикации резорбтивных процессов кости

таких случаях необходимо использовать тиазиды [18,19]. Если же показатели остеокальцина не повышаются после 8-дневной ограничивающей диеты, целесообразной будет терапия с помощью диеты, предусматривающей ограничение приема кальция. Пациентам, для которых результаты теста на остеокальцин оказались позитивными, рекомендуется принимать тиазиды.

Первое исследование [18] с участием расширенной группы пациентов продемонстрировало, что по результатам теста на остеокальцин показатели остеокальцина повышались у 60% пациентов с гиперкальциемией, в то время как у 40% повышения показателей остеокальцина не наблюдалось.

Наряду с применением теста Пака на кальциевую нагрузку (Пак, остеокальцин), для диагностики гиперкальциурии представляет интерес также измерение плотности костей. Особенно для пациентов с гиперкальциурией, лечащихся с помощью бедной на кальций диеты, необходимо использовать остеоденситометрию с целью оценки протекания гомеостаза кальция в течении длительного периода времени [18].

С этой целью определяется плотность костей на одном из участков тела поясничного позвоночника L₁₋₄ в сравнении с сопоставительной по возрасту и полу группой пациентов. У пациентов, страдающих резорбтивной гиперкальциурией (например, первичным ГПТ) показатели плотности костей часто понижены [18] (Рис. 6).

Кроме того, причиной гиперкальциурии может быть и первичный гиперпаратиреоз (пГПТ) (резорбтивная гиперкальциурия). Так, у 2-3% пациентов, страдающих МКБ, причиной их заболевания является пГПТ [15]. Лабораторно-химическими методами диагноз можно поставить на основании гиперкалькемии и гипофосфатемии при одновременно повышенном или вышесреднем уровне паратгормона. Кроме того, индикаторами служат также пониженная реабсорбция фосфата и остеопения наряду с гиперкальциурией (Рис. 6) [20]. При наличии подозрения о первичном ГПТ полезным может быть определение клиренса инулина/фосфата, а также определение максимума канальцевой реабсорбции фосфата (КРФ).

Диагноз первичного гиперпаратиреоза можно установить на основании патогномичной конфигурации параметров крови. Все дополнительные исследования из ряда топической диагностики представляют собой вспомогательные средства для планирования операции, но не влияют на установление диагноза. Картину о малых гормонах околощитовидной железы часто не удается составить. Терапию выбора при пГПТ при рецидивирующем уролитиазе представляет экстирпация аденомы околощитовидной железы. Показания для выполнения операции пациентам с бессимптомным (случайное выявленным) пГПТ является предметом споров. В отдельных случаях может быть оправдан выжидательный подход при условии тщательного контроля.

Наличие у пациентов струвитовых и/или апатитовых камней предполагает почечный канальцевый ацидоз. Исходной точкой является составление профилей pH мочи. Если в течении нескольких дней измерений будет выявлено, что спонтанно показатели pH мочи бывают на уровне 5,8 или ниже, то почечный канальцевый ацидоз дистального типа можно исключить. В противном случае, после исключения или же недостаточного лечения урезапозитивной инфекции мочевых путей, создается аммоний-хлоридная нагрузка (100 мг/кг массы тела, перорально). Таким образом, обычно, достигается окисление мочи до уровня 5,4 или ниже. Если этих показателей pH мочи не удалось достичь, – речь идет о почечном канальцевом ацидозе. В этом случае выполняется дополнительный анализ крови: при сбалансированных показателях pH крови или показателях щелочного резерва можно говорить о неполном, а при ацидозе плазмы – о полном почечном канальцевом ацидозе. К тому же, при почечном канальцевом ацидозе имеет место значительное снижение уровня цитрата или уромукоида [8].

Исследования метаболизма цитрата у пациентов, страдающих МКБ, показали, что у пациентов с гипоцитратурией, которым может быть полезным замещение цитрата, можно идентифицировать с помощью теста на нагрузку цитрата [6,8,21-23].

При этом следует проверить, насколько цитратотерапия повышает экскрецию цитрата с мочой. Проверке подвергается способность почек, реагировать повышением экскреции цитрата после пероральной нагрузки лимонной кислотой. До и после цитратной нагрузки выполняется определение экскреции цитрата и уровень pH в суточном сборе мочи. Одновременно измеряется концентрация цитрата в крови. На основании измерений можно вычислить клиренс цитрата. С его помощью измеряется способность пациента реагировать повышением экскреции цитрата во время цитратотерапии.

«Отсутствие камней» после санации мочевого камня

После санации мочевого камня и до метафилактики образования мочевых камней достигается идеальное состояние «отсутствия кам-



Рис. 6 Измерение плотности костей у пациента с первичным ГПТ (M.W., 58 J.).

Определения «отсутствия камней»

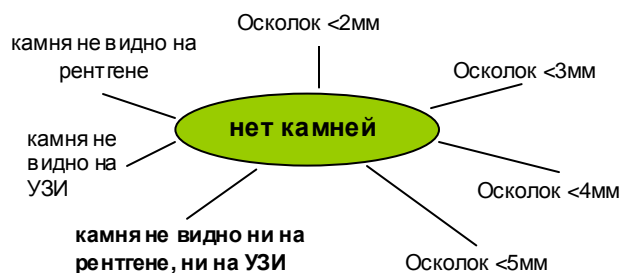


Рис. 7 Определения состояния «отсутствия камней»

ней». Относительно методов определения отсутствия камней и их надежности существуют противоречивые мнения (Рис. 7) [24, 25]. Целесообразно выполнять оценку посредством сонографии и обзорного снимка почек, в сомнительном случае – дополнительно сделать обзорную томографию. Применение малоинвазивных методов лечения мочевого камня, особенно дальнейшее применение экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭУВЛ) подбрасывает еще одну проблему, а именно, – после их применения остаются небольшие, спонтанно отходящие осколки, которые остаются в теле в течение нескольких месяцев, а иногда и больше. [26 - 31].

В таком случае не следует откладывать метаболическую оценку пациента, страдающего МКБ, до наступления состояния отсутствия камней. При этом метафилактика появления мочевого камня имеет двойное значение –

предотвращение как рецидива, так и прогрессирования болезни (Рис. 1).

В аспекте метафилактики мочевого камня предотвращение прогрессирования заболевания означает предотвращение роста оставшихся осколков [32,33]. Уровень рецидива, достигающий 70%, и темпы роста мочевого камня, составляющие до 75% в зависимости от состава камня, подтверждают необходимость проведения дальнейших вспомогательных мероприятий в рамках метафилактики мочевого камня [2,34].

Общая метафилактика мочевого камня

В качестве общих мероприятий метафилактики мочевого камня следует назвать поддержку достаточного диуреза (не меньше 2,5 л в день) и достаточную физическую подвижность. Суточная экскреция мочи остается, как и прежде, одним из главных факторов риска мочекаменной болезни. В целях метафилактики мочевого камня рекомендуется стремиться к поддержанию удельного веса на уровне 1010. При условии достаточного приема жидкости, физическая нагрузка (например, бег на длинные дистанции [35]) может содействовать снижению экскреции кальция с мочой, а вместе с этим – метафилактике [2,5,36]. Компонентом метафилактики мочекаменной болезни является также нормализация веса, если пациент имеет избыточный вес. Путем снижения потребления животного белка с пищей можно снизить экскрецию мочевой кислоты, повысить уровень pH, а вместе с этим – снизить риск гетерогенной кристаллизации путем связывания кристаллов оксалата кальция с кристаллами мочевой кислоты [37].



Рис. 8 Гиперкальциемия – диагностика и терапия

Специальная метафилактика для различных типов мочевых камней

Кальций-оксалатные камни с их удельной частью в 75% самые распространенные в Европе. Если речь идет о первом случае камнеобразования, достаточно базового обследования (Табл. 1). При отсутствии серьезных отклонений рекомендуется общая метафилактика мочевых камней. В случае повторного образования кальций-оксалатного конкремента требуются расширенные исследования обмена веществ (Рис. 8, Табл. 2). Дальнейшие действия определяются результатами расширенной диагностики.

При наличии гиперкальциемии (у 30% пациентов с кальций-оксалатными конкрементами), необходимо придерживаться стратегии, представленной на Рис. 8: если при снижении потребления белка животного происхождения нормализация экскреции кальция не наступит, то после повторного определения экскреции кальция показано исследование гормонов, регулирующих кальций, и, исходя из полученных результатов, – тесты на кальциевую нагрузку.

Наряду с гиперкальциемией, другим серьезным фактором риска образования кальций-оксалатных камней является гипероксалурия (при этом остается непонятно, который из них играет большую роль в патогенезе мочевого камня [38, 39]).

Особенно вторичная гипероксалурия, как следствие воспалительного кишечного заболевания (М. Crohn, Colitis ulcerosa) имеет в этом случае особое значение [40]. У 15-20% пациентов со вторичной гиперкальциемией как следствие кишечного заболевания появляются рецидивирующие мочевые камни [23,40].

Вследствие нарушения кишечной резорбции жирных кислот (ЖК), происходит усиленное связывание кальция с жирными кислотами (Рис. 9). В результате этого, ограничивается возможность связывания оксалата с кальцием в кишечнике, что приводит к усиленной резорбции щавелевой кислоты, которая в форме вторичной гипероксалурии может воздействовать как литогенный фактор. Поэтому одним из основных мероприятий целенаправленной метафилактики является субституция кальция (2-3 г/д). Применение пиридоксина (витамин В6) с этой целью выглядит уместным с точки зрения обмена веществ, однако сомнительным с точки зрения клинической эффективности [41]. Пример вторичной гипероксалурии доказывает, что даже при наличии кальций-оксалатных камней субституция кальция может быть мероприятием целенаправленной метафилактики.

Первичной гипероксалурией называют редкое, генетически обусловленное заболевание метаболизма гликоксилата, сопровождаемое значительным повышением экскреции щавелевой кислоты – до 3,5 ммоль/сутки (нормальная оксалурия $\leq 0,5$ ммоль/сутки). В зависимости от вида дефекта энзимов, лежащего в основе заболевания, различают два типа первичной гипероксалурии: тип 1 – повышенная экскреция гликолата с мочой, и тип 2, при котором выделение этого вещества нормальное или даже умеренно пониженное. К тому же при первичной гипероксалурии типа 2 происходит повышенная экскреция глицерата в моче [42].

У пациентов с кальций-оксалатными камнями может наблюдаться гиперурикозурия, представляющая собой фактор риска. Понижение экскреции мочевой кислоты с помощью аллопуринола влияет на образование мочевых камней. Исходя из этого, можно предположить, что аллопуринол влияет на рост и распределение кристаллов [43].

Образование кальций-оксалатных камней при гипоцитратурии можно ингибировать с помощью цитрата или минеральной воды, содержащей бикарбонат, которые повышают экскрецию цитрата [44,45].

Инфицированные и кальций-фосфатные камни: инфицированными камнями называют все мочевые камни, состоящие из магния-аммоний-фосфата (= струвита). Вопрос о том, относятся ли кальций-фосфатные камни (апатиты) к инфицированным камням, является предметом противоречивых дискуссий. Не вносит ясности в вопросы патогенеза также их классификация на карбонат-апатиты и гидроил-апатиты.

Результаты собственных исследований пациентов с не менее, чем 40% апатитов (без струвита) при анализе мочевого камня показали, что у 45% пациентов была обнаружена уреазопозитивная инфекция мочевых путей. Такая инфекция мочевых путей была обнаружена у 55% пациентов со струвитами [46].

Таким образом, в патофизиологии мочевого камня инфекция с расщепляющими мочу бактериями играет существенную роль (*proteus mirabilis*, *haemophilus influenzae*, *staphylococcus aureus*, *ureoplasma urealyticum*).

В результате инфекции ощелачивается моча и повышается концентрация ионов аммония в моче. Перенасыщение вызывает образование струвитных или апатитовых камней [7]. Струвитные камни нередко состоят (в дополнение к неорганической каменной массе) из желатинообразной матрицы («матричные-камни»), кото-

рые также являются носителями бактерий,

ацидоз). Почечный канальцевый ацидоз (дис- тального типа) является врожденным или при- обретенным (например, после хронического пиелонефрита) дефектом канальцевого меха- низма окисления. Терапевтическим путем экс- крецию ионов H^+ следует повышать паллиа- тивно с помощью таких диуретических средств, как фуросемид (например, Lasix[®] 40 мг/сутки). Особенно при полном почечном канальцевом ацидозе (также с системным ацидозом) необхо- дима ощелачивающая терапия (например, с такими цитратными смесями, как Uralit U[®], Rela- six[®]).

Мочекислые камни: основным патофизиологи- ческим фактором влияния у пациентов с моче- кислыми камнями является так называемый мочекислый диатез (ригидность мочевой кисло- ты). Его причина кроется в дефекте секреции ионов аммония в проксимальном канальце [47]. Хотя концентрация кислоты в моче играет большую роль, однако большее значение имеет смещение pH в кислый диапазон. Даже незна- чительное снижение уровня pH приводит к за- метному ухудшению растворимости мочевой кислоты. Поэтому целевая метафилактика моче- вых камней заключается в ощелачивающей терапии с помощью щелочных цитратов (Uralit U[®], Blemaren[®], Lithurex[®], Uronor[®], Rebasit[®]). В качестве альтернативной терапии можно ис- пользовать минеральную воду, содержащую бикарбонат (Fachinger[®], Heppinger[®]) [44,45]. Оп- ределение мочекислового диатеза, а также кон- троль за алкализующей терапией выполняет- ся с помощью регулярного измерения и записи уровня pH самим пациентом. Соответственно, соблюдение правил терапии пациентом являет- ся предпосылкой для успешного выполнения целевой метафилактики. Уменьшение потреб- ления продуктов, богатых содержанием пурина, нормализация веса и все мероприятия общей метафилактики (см. выше) дополняют програм- му метафилактики мочекислых камней, а ино- гда могут быть ее заменителями. Медикамен- тозная терапия с помощью аллопуринола (100 – 300 мг/день) при повышенной концентрации мочевой кислоты в сыворотке показана лишь в том случае, если диетические мероприятия не нормализовали концентрацию мочевой ки- слоты в сыворотке [1].

Образование цистиновых камней основывается

Рис. 9 Резорбция щавелевой кислоты у пациен- тов с заболеваниями тонкой кишки (со- гласно Caspary [48]).

расщепляющих мочевины.

Частота рецидива для инфицированных камней самая высокая среди всех мочевых камней – до 70%.

Целью лечения является, по возможности, пол- ное удаление мочекаменной массы, включая матрицу, а также устранение возможных пре- пятствий оттока мочи. За этим следует мета- профилактика мочекаменных камней. Целевая ме- тафилактика включает антибиототерапию, дли- тельную терапию с помощью антибиотика в на- половину сниженной дозировке (например, Vas- trium forte[®] 1x1 табл./день) на протяжении 3-х месяцев. Кроме этого, необходимо выполнить целевую метаболическую диагностику, в част- ности, для определения повреждения почечно- го канальца вследствие нарушения окисли- тельных процессов (почечный канальцевый

Табл. 3 Различные виды гиперкальциемии при тесте на нагрузку кальция согл. Паку [17]

Лабораторные пара- метры	Абсорбц. гиперкальц. тип 1	Абсорбц. гиперкальц. тип 2	Поч. гиперкальц.	Резорбц. гиперкальц.
Кальций при нормаль- ном питании	>250 мг/день	>250 мг/день	>250 мг/день	>250 мг/день
Кальциевая диета	>250 мг/день	<250 мг/день	>250 мг/день	>250 мг/день
Ca/кг 2-ч моче натощак	<0,100 мг/мг	<0,100 мг/мг	>0,150 мг/мг	>0,200 мг/мг
Ca/кг 4-ч моче после приема 1 г Ca	>0,200 мг/мг	≥0,200 мг/мг	>0,250 мг/мг	>0,250 мг/мг

на врожденном нарушении канальцевого транспорта двухосновных аминокислот.

Табл. 4 Различия между полным и неполным ПКА

полный ПКА	неполный ПКА
рН крови ↓	нормальные показатели крови
бикарбонат плазмы ↓ гипокалиемия	параметры сыворотки нормальные
гиперхлоремия экскреция Са, Р (↑) экскреция цитрата ↓	экскреция Са (↑) экскреция цитрата ↓

Заболевание унаследуется аутосомно-рецессивно, а клинически в зависимости от генотипа оно проявляется от мягкой до выраженной цистинурии, которая на протяжении жизни перерастает в рецидивирующее образование цистиновых камней. Частые рецидивы образования камней и связанная с этим инструментальная санация мочевых камней требуют особо тщательной метафилактики. Такая точка зрения приобретает особенно важное значение ввиду того, что цистиновые камни дают лишь слабую тень при рентгенографическом обследовании, и поэтому, из-за ненадежного определения их местоположения, труднодоступны для выполнения ЭУВЛ. К тому же, из-за своей структуры цистиновые камни слабо дезинтегрируются.

Каузальная терапия образования цистиновых камней не представляется возможной. Основными мероприятиями специальной метафилактики являются форсированный диурез (как минимум, 2-3 л/день, по возможности, также в ночное время), а также ощелачивание мочи (терапия с помощью щелочных цитратов, см. выше) чтобы повысить растворимость цистиновых камней при рН на уровне 7,4. Дальнейшие терапевтические подходы нацелены на преобразование цистина на лучше растворимый цистеин (аскорбиновая кислота, 5 x 1г/день), а также улучшение растворимости цистина посредством образования дисульфида с помощью d-пеницилламина (Metalcaptase[®]) или альфа-меркаптопропионилглицина (Thiola[®]) [1,2]. Из-за частично значительных побочных действий (желудочно-кишечные расстройства) или нефротического синдрома метафилактические мероприятия при цистинурии сосредоточены на усилении диуреза вместе с ощелачиванием мочи в сочетании с уменьшением приема животного белка с пищей или периодической сменой разных вышеуказанных лекарств. Поэтому профилактика или метафилактика при цистинурии требует от врача особо пристального внимания к пациенту.

Консультации по вопросам диеты в рамках метафилактики МКБ

Выбор метафилактики, будь она общей или специальной, основывается на результатах метаболической оценки. Большая часть компонентов мочи, способствующих камнеобразованию либо ингибирующие его, зависят от питания (Табл. 5).

Табл. 5 Пищевые факторы при образовании мочевых камней (выборочно)

способствующие камнеобразованию	ингибирующие камнеобразование
кальций оксалат натрий фосфат алкоголь углеводы жир протеин	цитрат магний балластные вещества жидкость витамин С витамин В калий



Рис. 10 Применение консультаций по вопросам диеты для пациентов с МКБ

Напрашивается вывод о том, что мероприятием метафилактики МКБ должно быть изменение привычной диеты. В зависимости от метаболического нарушения, лежащего в основе заболевания, целевое консультирование по вопросам питания следует рассматривать как неотъемлемый компонент метафилактики МКБ. В г. Тюбинген (Германия) следуют концепции целевого, интенсифицированного консультирования по вопросам питания. Согласно классификации пациентов на группы риска выполняется контролируемое консультирование по вопросам питания (Рис. 10). Результаты свидетельствуют о том, что с помощью такого целевого консуль-

тирования у 95% пациентов удается нормализовать такие факторы риска, как гиперурикозурия или повышенная кислотность мочи. Для пациентов с мочекислыми камнями это означает, что от медикаментозной метафилактики можно практически отказаться.

Преимуществом может считаться при этом в большинстве случаев высокая мотивация пациентов с МКБ к соблюдению диеты, помня о сильных болях, причиняемых МКБ. В отличие от консультирования других пациентов по вопросам питания (например, диабетиков и лиц, страдающих ожирением) исходная ситуация в этом случае гораздо благоприятнее. Для проведения мониторинга пациентов подходит контролирование суточных сборов мочи.

Выводы

Мочевой камень следует рассматривать как симптом мочекаменной болезни. Поэтому наряду с санированием камня требуется обследования пациента на предмет нарушения обмена веществ, которое вызывает заболевание. Объем мероприятий метаболической оценки должен зависеть от конкретной ситуации. Результатом метаболической оценки должны быть конкретные рекомендации по общей или специальной метафилактике. Это касается также пациентов, у которых после ЭУВЛ остались осколки камней, и которым необходимо предотвратить дальнейший рост этих осколков (Табл. 3), (Табл. 4).

Литература

- ¹ Bichler KH, Strohmaier WL, Wilbert DM, Mittermüller B, Eipper E. Harnsteinmetaphylaxe - heute noch aktuell? TW Urologie Nephrologie 1996; 8: 44-52
- ² Lahme S, Bichler KH, Feil G. Metaphylaxe des Harnsteinleidens. T & E Urologie 1997; 9: 352-358
- ³ Schneider HJ. Epidemiology of Urolithiasis. In: Schneider HJ, Editor. Urolithiasis: Etiology - Diagnosis. Heidelberg: Springer, 1985: 137-184
- ⁴ Dretler SP. The physiologic approach to the medical management of stone disease. Urologie Clinics of North America 1998; 25:613-623
- ⁵ Lahme S. Diagnostik- und Therapiestandard des Harnsteinleidens. T & E Urologie Nephrologie 1997; 9: 1
- ⁶ Bichler KH, Strohmaier WL, Mittermüller B. Kalziumstoffwechseluntersuchungen bei Patienten mit Hyperkalziurie. Urologe A 1996;35:408-412
- ⁷ Bichler KH, Behrendt WA, Haussmann A, Schulze HS, Harzmann R. Nachweis harnstoffspaltender Keime im Urin bei Steinpatienten. Urol Int 1980; 35: 421 -426
- ⁸ Bichler KH, Henzler B, Strohmaier WL, Stahl C, Korn S. Die Bedeutung von Ziträt, Uromucoid und GAG für die Diagnose der renalen tubulären Acidose bei Harnsteinpatienten. Urologe A 1995;34:437-443
- ⁹ Dosch W. Röntgendiffraktometrie. In: Hesse A, Claßen A, Röhle C. Herausgeber. Labordiagnostik bei Urolithiasis. Stuttgart: WVGmbH.1989:53-64
- ¹⁰ Hesse A. Infrarotspektroskopie. In: Hesse A, Claßen A, Röhle G, Herausgeber. Labordiagnostik bei Urolithiasis. Stuttgart: WVGmbH.1989:71-78

- ¹¹ Korn S, Bichler KH, Eipper E, Henzler B, Schreiber M. Methodischer Vergleich von Harnsteinanalysen. Urologe A 1993; 32:232-236
- ¹² Korn S, Bichler KH. Erfahrungen mit dem Kalziumbelastungstest nach Pak. In: Vahlensieck W, Gasser C. Herausgeber. Pathogenese und Klinik der Harnsteine VIII. Darmstadt: Steinkopff, 1982
- ¹³ Kalchthaler M, Wilbert DM, Strohmaier WL, Bichler KH. Variationen der Steinanalyse nach extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie. Z Urologie Poster 1991; 3: 96-97
- ¹⁴ Strohmaier WL, Hoelz KJ, Bichler KH. Spot urine samples for the metabolic evaluation of urolithiasis patients. Eur Urol 1997; 32 (3): 294-300
- ¹⁵ Gardin JP, Houillier P, Borensztein P, Paillard M. Faut-il évaluer la fonction parathyroïdienne d'un patient atteint de lithiase rénale calcique? Si oui, quand et pourquoi. Nephrologie 1991; 12 (2):71-77
- ¹⁶ Lycklama A, Nijeholt GA, Tan HK, Papapoulos SE. Metabolic evaluation in stone patients in relation to extracorporeal shock wave lithotripsy treatment. J Urol 1991; 146: 1478-1481
- ¹⁷ Pak CY, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters D. A simple test for the diagnosis of absorptive and renal hypercalciurics. New Engl J Med 1975; 292: 297-500
- ¹⁸ Strohmaier WL, Schlee-Giehl, K, Bichler KH. Osteocalcin response to calcium-restricted diet: a helpful tool for the workup of hypercalciuria. Eur Urol 1996; 30: 103 -107
- ¹⁹ Tiselius HG. Rational evaluation of stone forming patients. In: Bichler KH, Strohmaier WL, Mattauch W, editors. Urolithiasis. Tübingen: Attempto. 1995: 41 -48
- ²⁰ Bichler KH, Hub A, Strohmaier WL. Osteodensitometry and primary hyperparathyroidism. In: Rao PN, Kavanagh JP, Tiselius HG, editors. Urolithiasis - Consensus and Controversies. Manchester: Proceedings of the 5th European Urolithiasis Symposium, 1995
- ²¹ Bichler KH, Kirchner C, Ideler V. Uromucoid excretion of normal individuals and stone formers. Br J Urol 1976; 47: 733-738
- ²² Bichler KH, Strohmaier WL, Neide HJ, Korn S, Keil S. Glykosaminoglykane: Substanzen mit urothelprotektiver und lithoinhibitorischer Wirkung. TW Urol Nephrol 1991; 6: 350-362
- ²³ Bichler KH, Dölle W, Bröring S. Oxalsäureausscheidung und rezidivierende Urolithiasis bei Patienten mit Dünndarmerkrankungen. In: Vahlensieck W, Herausgeber. Pathogenese und Klinik der Harnsteine VII. Darmstadt: Steinkopff, 1979
- ²⁴ Denstedt JD, Clayman RV, Picus DD. Comparison of endoscopic and radiological residual fragment rate following percutaneous nephrolithotripsy. J Urol 1991; 145: 703-705
- ²⁵ Jewett MA, Bombardier C, Caron D, Ryan MR, Cray RR, St Louis EL, Wittchell SJ, Kumra S, Psihramis KE. Potential of inter-observer and intra-observer variability in x-ray review to establish stone free rates after lithotripsy. J Urol 1992; 147: 559-562
- ²⁶ Beck EM, Riehle RA. The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. J Urol 1991; 145:6-9
- ²⁷ Carr LK, Honey JD, Jewett MA, Ibanez D, Ryan M, Bombardier C. New stone formation: a comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. J Urol 1996;155: 1565-1567
- ²⁸ Cicerello E, Merlo E, Gambaro G, Maccatrozzo L, Eandella A, Baggio B, Anseimo G. Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patient. J Urol 1994; 151: 5-9
- ²⁹ Jocham D, Liedl B, Lunz C, Schuster C, Chaussy C. Langzeiterfahrungen nach ESWL von Harnsteinpatienten. Urologe A 1989; 28: 134-137
- ³⁰ Klocke K et al.. Zur Notwendigkeit der Metaphylaxe von Nierensteinbildnern im Zeitalter der extrakorporalen Stoßwellenbehandlung. Urologe B 1993; 33: 74-77

- ³¹ Miles SG, Kaude JV, Newman RC, Thomas WC, Williams CM. Extracorporeal shock wave lithotripsy: prevalence of renal stones 3-21 months after treatment. AM J Roentgenol 1988; 150:307-309
- ³² Eine JK, Pak CY, Preminger CM. Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock wave lithotripsy. J Urol 1995; 153: 27-32
- ³³ Köhrmann KU, Rassweiler J, Alken P. The recurrence rate of stones following ESWL. World J Urol 1993; 11:26-30
- ³⁴ Lahme S, Wilbert DM, Bichler KH. Zur Bedeutung der „clinical insignificant residual fragments“ nach ESWL. Urologe A 1997; 36:226-230
- ³⁵ Bichler KH, Strohmaier WL, Caizer E, Linn R, Schreiber M, Wittkowski H, Andree-Esser U. Kalziumstoffwechsel unter sportlicher Belastung. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 1993; 44: 184-222
- ³⁶ Lahme S, Bichler KH, Mattauch W. Kalziumstoffwechsel unter körperlicher Belastung. In: Bichler KH, Lahme S. Herausgeber. Sport-Urologie. Reinbek: Einhorn-Press. 1997: 24-29
- ³⁷ Bichler KH, Strohmaier WL, Mattauch W. Urolithiasis. Tübingen: Attempto. 1996
- ³⁸ Curhan C. Calcium is the most important risk factor for idiopathic calcium oxalate stone formation. In: Rodgers A, Hibbert B, Hess B, Khan S, Preminger G, editors. Proceedings of the 9th international Symposium on Urolithiasis. 2000: 295-297
- ³⁹ Jaeger P. Pathophysiology of idiopathic hypercalcaemia: the current concept. Current Opinion in Urology 1998; 8: 321 - 325
- ⁴⁰ Caspary WF. Erworbene Hyperoxalurie und Nephrolithiasis bei gastroenterologischen Erkrankungen. Dtsch Med Wschr 1975; 100: 1509-1513
- ⁴¹ Kaelin A, Nguyen W, Casez J, Jaeger P. Deficient vitamin B-6 metabolism and hypersensitivity to dietary protein in idiopathic calcium stone formers: causal relationship? In: Rodgers A, Hibbert B, Hess B, Khan S, Preminger G. editors. Proceeding of the 9th International Symposium on Urolithiasis. 2000: 458-460
- ⁴² Rose GA. Urinary Stones - clinical and laboratory aspects. Lancaster: MTP Press, 1982
- ⁴³ Bichler KH. Significance of Allopurinol for the Metaphylaxis in Patients with Calcium stone disease. EAU Guidelines. 2000, in press
- ⁴⁴ Bichler KH, Korn S. Urin-Alkalisierung durch Fachinger Wasser bei Patienten mit harnsaurer Diathese. Urologe B 1984; 24: 20-22
- ⁴⁵ Strohmaier WL, Bichler KH, Kalchthaler M, Schreiber M. Harnalkalisierung mit Mineralwasser bei Kalziumoxalatsteinpatienten. In: Vahlensieck W, Casser G, Herausgeber. Pathogenese und Klinik der Harnsteine XIII. Darmstadt: Steinkopff: 243 - 246
- ⁴⁶ Lahme S, Bichler KH, Eipper E, Michels A, Strohmaier WL. Metabolic risk factors of apatite stone disease. Urologica Andrologia 1999; 71:83
- ⁴⁷ Bichler KH, Mittermüller B, Strohmaier WL, Feil C, Eipper E. Excretion of Tamm-Horsfall Protein in patients with Uric Acid Stones. Urol Int 1999; 62: 87-92
- ⁴⁸ Caspary WF, Tönissen I. Intestinale Oxalsäureresorption bei gastroenterologischen Erkrankungen. Klin Wschr 1987; 56: 607-615

Проф. д-р. К. Х. Бихлер

Кафедра и отделение урологии
Хоппе-Сейлер-Штр. 3
72076 Тюбинген
Германия