

Метафилактика оксалатного уролитиаза у больных с метаболическим синдромом

A metaphylaxis oxalate urolithiasis in patients with metabolic syndrome

A.Y. Shestaeв, M.V. Paronnikov, V.V. Protoshchak, V.A. Kormakov, P.A. Babkin, A.V. Kukushkin, N.P. Kushnirenko

The investigations of the last years have revealed a connection between the urolithiasis (UL) and metabolic syndrome (MS), which represents a complex of interconnected metabolic and cardiovascular risk factors. The direct relation is present between the MS and urolithiasis-related disturbances: hyperuricosuria, hypercalcemia, hyperoxaluria, hypocitraturia and decreased urine acidity ($\text{pH} \leq 5.2$). The aim of the study was to improve the results of metaphylaxis in patients with oxalate UL and MS due to the identification of the systemic metabolic disturbances and their treatment.

The study data included the information on the evaluation and metaphylaxis in 153 patients with oxalate UL and MS (86 male and 67 female patients). Patients were divided into two groups. Study group included 72 patients with UL and MS, which were treated using UL metaphylaxis and corrected for MS disturbances. Control group was composed of 81 patients with oxalate UL and MS, which did not receive any therapy against possible disease relapse. Recurrence prevention therapy was applied with the aim of correction of metabolic storages. The absence of the relapse during the follow-up of 5 years in control group was detected in 44% of the patients, whereas metaphylaxis in patients with UL and concurrent abdominal form of obesity, diabetes type 2, arterial hypertension and dyslipidemia was able to increase this relapse-free rate up to 75%. Drawing a conclusion, treatment of the patients with oxalate UL and metabolic syndrome together with the active dynamic monitoring by the other specialists could decrease the risk of the recurrent stone formation at 31%.

А.Ю. Шестаев, М.В. Паронников, В.В. Протощак, В.А. Кормаков, П.А. Бабкин, А.В. Кукушкин, Н.П. Кушниренко
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», кафедра урологии

На сегодняшний день одним из самых распространенных заболеваний почек и мочевых путей является мочекаменная болезнь (МКБ). В урологических стационарах больные с данной патологией составляют до 40% от общего числа пациентов. По данным ряда исследователей в высокоразвитых странах уролитиазом страдают 1–3% взрослого населения. В Российской Федерации 12% мужчин и 5% женщин хотя бы раз в течение жизни переносят почечную колику, как правило, обусловленную почечно-каменной болезнью [1]. Одной из характерных особенностей заболевания является высокая частота рецидивов. Существующие методы удаления конкрементов не избавляют больного от возможного повторного камнеобразования, поскольку действие их направлено только на устранение конечного продукта нарушенного метаболизма – уrolита. Через год около 10% пациентов имеют рецидив, через пять лет – 50%, а через 20 лет повторное заболевание наблюдается более чем у 75% пациентов. В то же время проведение мероприятий специфической метафилактики снижает риск рецидива заболевания до 10–15% [2].

Исследования последнего десятилетия выявили взаимосвязь МКБ с метаболическим синдромом (МС), который представляет собой комплекс взаимосвязанных обменных и сердечно-сосудистых факторов риска, приводящий к увеличе-

нию вероятности развития патологии системы кровообращения, сахарного диабета 2 типа и смертности. Несмотря на различные предложенные определения МС, существует общее мнение относительно его основных компонентов: нарушения углеводного и липидного обмена (повышенный уровень триглицеридов и липопротеинов), увеличенная окружность талии, гипертония [3]. Согласно метаанализу, проведенному Grundy S. et al., ожирением в сочетании с инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией страдают 15–25% взрослого населения планеты [4]. Cho S. et al. отмечают, что из 347 больных нефролитиазом у 48,7% был обнаружен МС, из них мочекаислые уrolиты выявлены у 15,3%, фосфатные – у 12,2% пациентов, а больные с оксалатным уролитиазом составили 71,5% [5].

Существует прямая зависимость между наличием МС и литогенными нарушениями в виде гиперурикозурии, гиперкальциурии, гипероксалурии, гипоцитратурии и понижении кислотности мочи ($\text{pH} \leq 5,2$). Ekeruo W.O. et al. в своем исследовании показали, что у больных МКБ и ожирением гипоцитратурия встречалась в 54% случаев, гиперурикозурия – 43%, гипероксалурия – 31% [6]. Гиперкальциурия, как фактор риска образования оксалатных камней, встречается у большинства тучных людей. При этом в 70% случаев отмечается снижение ингибиторной активности мочи в виде гипоцитратурии [7]. ■

Целью данного исследования явилось изучение результатов метафилактики больных оксалатным уролитиазом с метаболическим синдромом путем определения характера системных обменных нарушений и их терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящего исследования положены данные обследования и результаты направленного на снижение частоты рецидива МКБ лечения 153 больных с оксалатным уролитиазом и МС (86 мужчин и 67 женщин). Возраст больных колебался от 18 лет до 71 года и в среднем составил $39,1 \pm 4$ года. Пациенты были разделены на 2 группы. В исследуемую группу были включены 72 больных оксалатным уролитиазом и МС, которым проводилась метафилактика МКБ и коррекция МС. Контрольную группу составил 81 пациент с оксалатной формой МКБ и МС, противорецидивная терапия которым не проводилась. Обе группы были сопоставимы по возрасту, соотношению мужчин и женщин, количеству пациентов с высоким и низким риском рецидива заболевания. Признаки хронического пиелонефрита на этапе включения больных в исследование отмечались у 42 (27,5%) наблюдаемых. Количество пациентов с инфекционно-воспалительным процессом в контрольной и исследуемой группах не имело статистически значимых различий. Всем больным в активной фазе хронического пиелонефрита проводилась антибактериальная терапия с учетом результата посева мочи и антибиотикограммы с обязательным контролем исследованием стерильности мочи.

Пациентам обеих групп вначале проводилась комплексная литокинетическая терапия с целью стимуляции самостоятельного отхождения камня из мочеточника или, по показаниям, один из методов активного удаления камня – дистанционная литотрипсия, контактная литотрипсия, перкутанная

нефролитотрипсия, лапароскопическая или открытая операция, либо их комбинации.

Каждый камень или его фрагменты были подвергнуты анализу с целью идентификации его минерального состава. Для этого в исследовании использовались рентгенофазовый анализ, инфракрасная спектроскопия и поляризационная микроскопия с микрозондовым анализом.

По результатам базисного обследования, анализа камня и определения факторов риска выявлялись пациенты с высоким риском по повторному камнеобразованию. К ним мы относили:

1. Пациентов имеющих один или более факторов риска;
2. Однократно возникший первичный камень с остаточным камнем или его фрагментом;
3. Рецидивный камень с редкими (менее 1 раза в год) обострениями заболевания с остаточным камнем или его фрагментом;
4. Рецидивный камень с частыми (один и более раз в год) обострениями заболевания с или без остаточного камня или фрагментов.

Этим пациентам проводилась углубленная лабораторная диагностика метаболических нарушений, которая включала в себя исследование показателей фосфорно-кальциевого обмена в сыворотке крови, суточной экскреции камнеобразующих соединений и ингибиторов камнеобразования, а также выполнялась суточная рН-метрия мочи. У пациентов с низкими значениями кислотности мочи нами проводился тест с хлоридом аммония для диагностики почечно-канальцевого ацидоза. Выделение с мочой литогенных ионов определялось с помощью системы капиллярного электрофореза «Капель-105М» (НПФ «Люмекс», Россия).

Диагноз МС устанавливался на основании рекомендаций Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation) при наличии абдоминального ожирения и двух дополнительных критериев [8]:

1. Триглицериды $> 1,7$ ммоль/л или текущая терапия гипертриглицеридемии;

2. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или медикаментозное лечение низкого уровня ЛПВП;

3. Артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст. или текущая антигипертензивная терапия у пациентов с артериальной гипертензией;

4. Глюкоза крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или наличие ранее диагностированного сахарного диабета 2 типа.

Коррекция метаболических нарушений осуществлялась согласно рекомендациям европейской ассоциации урологов [9] и проводилась курсами в течение трех месяцев каждые полгода.

Пациентам с низким риском повторного камнеобразования назначались мероприятия общей метафилактики, которые включали в себя увеличение диуреза, нормализацию общих факторов (больным рекомендовали увеличение физической активности, устранение гиподинамии, снижение стресса, сон достаточной продолжительности, предупреждение избыточной потери жидкости) и сбалансированный рацион (пациентам предлагалось максимально ограничить общий объем пищи, питание с большим количеством пищевых волокон и растительных продуктов с целью уменьшения поступления и всасывания камнеобразующих веществ). Больным с высоким риском рецидива наряду с общей метафилактикой проводилась и специфическая, которая включала программу динамического наблюдения и назначение фармакологических препаратов с целью ликвидации выявленных метаболических нарушений (табл. 1).

Специфическая метафилактика была направлена на коррекцию рН мочи и снижение экскреции камнеобразующих веществ: при гиперкальциурии применялись тиазиды (гипотиазид 25-50 мг/сут)

Таблица 1. Лекарственные препараты применяемые при специфической метафилактике

Метаболические нарушения	Фармакологические препараты
Гипероксалурия	Пиридоксин (витамин В6 в дозе 300 мг/сут) Кальций (кальция глюконат, кальция цитрат до 500 мг/сут) Магний (панангин, аспаркам по 1 таб. 2 раза в сут)
Гиперкальциурия	Тиазидные диуретики (гидрохлоротиазид в дозе 25-50 мг/сут) Цитраты (блемарен в дозе 9-12 г/сут, калия цитрат, натрия-калия цитрат, калия-магния цитрат, уралит) Ортофосфаты (этидроновая кислота, клодронат, памидроновая кислота, алендроновая кислота)
Гиперфосфатурия	Гидроксид алюминия (до 3,5 г в сут)
Гиперурикозурия	Аллопуринол (100-300 мг/сут)
Гипоцитратурия	Цитраты (блемарен в дозе 9-12 г/сут, калия цитрат, натрия-калия цитрат, калия-магния цитрат, уралит)
Гипомагниурия	Магний (панангин, аспаркам по 1 таб. 2 раза в сут)
Почечноканальцевый ацидоз	Цитраты (блемарен в дозе 9-12 г/сут, калия цитрат, натрия-калия цитрат, калия-магния цитрат, уралит)

в комбинации с цитратными смесями (калия цитрат 9-12 г/сут), при гипомагниурии назначались препараты магния в дозе 200-400 мг/сут, при кишечной форме гипероксалурии – препараты кальция в дозе 500 мг/сут. При гипоцитратурии и дистальном почечно-канальцевом ацидозе проводилась терапия цитратными смесями (Блемарен, Уролит). Коррекция МС осуществлялась врачами смежных специальностей: терапевтом, кардиологом, эндокринологом.

Оценка эффективности метафилактики осуществлялась в течение первого года после удаления

камня 1 раз в 6 месяцев, далее 1 раз в год в течение 5 лет. Рецидивом заболевания считалось повторное образование камня в органах мочевыделительной системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперэкскреция камнеобразующих соединений на фоне проведения метафилактики и коррекции сахара крови, артериальной гипертензии и дислипидемии существенно снизилась. В исследуемой группе гиперкальциурия и гипероксалурия через 6 месяцев после на-

чала лечения уменьшилась на 46% (с $8,9 \pm 3,9$ до $5,8 \pm 1,6$ ммоль/сут) и на 50% (с $0,6 \pm 0,1$ до $0,3 \pm 0,1$ ммоль/сут) соответственно ($p < 0,05$) и оставалась на прежнем уровне в течение всего времени наблюдения. Ингибиторный потенциал мочи в виде цитратурии и магниурии увеличился к шестому месяцу терапии более чем в три (с $1,4 \pm 0,9$ до $4,4 \pm 1,1$ ммоль/сут) и два раза (с $2,5 \pm 1,1$ до $5,6 \pm 1,3$ ммоль/сут) соответственно ($p < 0,05$). Такие показатели МС, как абдоминальное ожирение и дислипидемия, на фоне проводимой терапии достоверно снизились в течение 1 года, однако, в течение последующего времени отмечалось их незначительное увеличение, что может быть связано со снижением комплаенса. Уменьшение показателей артериального давления и уровня глюкозы крови были статистически незначимы (табл. 2).

Отмечено, что у пациентов с МС моча имела тенденцию к снижению показателя кислотности (рН 6,0 и ниже). Помимо этого, у таких больных чаще встречалась гиперурикозурия, что в свою очередь могло способствовать кристаллизации уратных солей.

У 81 пациента с оксалатной формой МКБ и МС без проведения метафилактики отмечены исходно схожие показатели обменных нарушений. Однако ввиду отсутствия противорецидивного лечения экскреция литогенных соединений и ингибиторов кристаллизации, биохимические показатели крови и компоненты метаболического синдрома в течение всего периода наблюдения существенно не менялись.

Возможной причиной высокой концентрации щавелевой кислоты и низкого уровня лимонной кислоты в моче у больных с МС может являться инсулинорезистентность, присутствующая у пациентов с СД 2 типа. Невосприимчивость клеток к инсулину может увеличивать эндогенный синтез, как глюкозы, так и оксалатов и негативно сказываться на внутриклеточных

Таблица 2. Динамика средних значений обменных нарушений у больных МКБ с метаболическим синдромом до и после противорецидивной терапии

Показатель	До лечения	Через 6 мес.	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	Через 4 года	Через 5 лет
Кальций мочи (ммоль/сут)	$8,9 \pm 3,9$	$5,8 \pm 1,6^*$	$4,7 \pm 1,9^*$	$4,1 \pm 1,6^*$	$4,3 \pm 1,8^*$	$4,8 \pm 1,2^*$	$4,9 \pm 3,9^*$
Оксалат мочи (ммоль/сут)	$0,6 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1^*$	$0,4 \pm 0,2^*$	$0,3 \pm 0,1^*$	$0,3 \pm 0,1^*$	$0,3 \pm 0,1^*$	$0,3 \pm 0,1^*$
Ураты мочи (ммоль/сут)	$8,2 \pm 3,2$	$4,2 \pm 2,5^*$	$3,8 \pm 3,1^*$	$3,2 \pm 2,4^*$	$3,1 \pm 3,1^*$	$3,4 \pm 1,9^*$	$3,3 \pm 2,5^*$
Фосфаты мочи (ммоль/сут)	$42,2 \pm 7,1$	$31,4 \pm 2,4^*$	$35,6 \pm 5,8$	$36,2 \pm 4,1$	$36,4 \pm 5,0$	$35,9 \pm 4,9$	$37,3 \pm 4,8$
Цитрат мочи (ммоль/сут)	$1,4 \pm 0,9$	$4,4 \pm 1,1^*$	$3,9 \pm 1,9^*$	$4,5 \pm 1,2^*$	$4,4 \pm 1,3^*$	$4,7 \pm 1,7^*$	$4,1 \pm 1,2^*$
Магний мочи (ммоль/сут)	$2,5 \pm 1,1$	$5,6 \pm 1,3^*$	$5,4 \pm 1,0^*$	$5,4 \pm 0,9^*$	$4,9 \pm 1,3^*$	$4,4 \pm 1,5^*$	$3,9 \pm 0,9^*$
Диурез, л	$1,4 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,7^*$	$2,0 \pm 0,8^*$	$2,2 \pm 0,5^*$	$2,0 \pm 0,6^*$	$1,9 \pm 0,8^*$	$2,0 \pm 0,7^*$
Бактериурия > $10 \times 5 \text{ КОЭ/мл}$, %	24	3*	6*	6*	7*	8*	8*
Абдоминальное ожирение, см	109 ± 11	$85 \pm 5^*$	$86 \pm 4^*$	90 ± 5	90 ± 6	89 ± 5	91 ± 6
АД, мм. рт. ст.	$165/100 \pm 15/10$	$145/90 \pm 10/5$	$140/85 \pm 10/5$	$140/80 \pm 10/10$	$135/80 \pm 15/10$	$130/85 \pm 5/5$	$135/80 \pm 10/5$
Глюкоза, ммоль/л	$8,4 \pm 1,5$	$6,9 \pm 1,9$	$6,7 \pm 1,3$	$6,7 \pm 1,8$	$7,1 \pm 2,1$	$6,9 \pm 1,9$	$7,0 \pm 1,9$

*различие достоверно по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$)

обменных процессах, а именно цикле трикарбоновых кислот, ключевым субстратом которого является

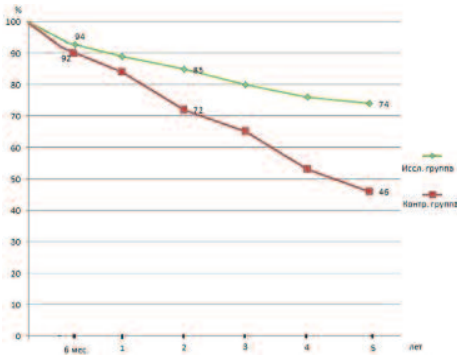


Рис. 1. Эффективность противорецидивной терапии у больных с МКБ.

*различие достоверно по сравнению с контрольной группой больных ($p < 0,05$).

цитрат. Вышеуказанные патогенетические механизмы могут приводить к формированию кальций-оксалатных камней.

У пациентов контрольной группы отсутствие рецидивов заболевания на протяжении 5 лет наблюдалось у 36 больных (44,4%). Проведение метафилактики мочекаменной болезни и коррекции МС больным оксалатным уролитиазом с абдоминальным ожирением, СД 2 типа, АГ и дислипидемией позволило увеличить пятилетнее безрецидивное течение мочекаменной болезни у 54 пациентов (75%) ($p < 0,05$) (рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение противорецидивной терапии и лечение метаболического синдрома у пациентов с щавелевокислым уролитиазом приводит к уменьшению экскреции камнеобразующих соединений и увеличению выделения с мочой ингибиторов кристаллизации.

Метафилактика, направленная на устранение литогенных нарушений в сочетании с дополнительной коррекцией абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и нарушений углеводного и липидного обменов, позволяет снизить повторное камнеобразование на 31%. ■

Резюме:

Исследования последнего десятилетия выявили взаимосвязь мочекаменной болезни (МКБ) с метаболическим синдромом (МС), который представляет собой комплекс взаимосвязанных обменных и сердечно-сосудистых факторов риска. Существует прямая зависимость между наличием МС и литогенными нарушениями в виде гиперурикозурии, гиперкальциурии, гипероксалурии, гипоцитратурии и понижении кислотности мочи ($pH \leq 5,2$).

Цель исследования – изучение результатов метафилактики больных оксалатным уролитиазом с метаболическим синдромом путем определения характера системных обменных нарушений и их терапии.

В основу исследования положены данные обследования и результаты направленного на снижение частоты рецидива МКБ лечения 153 больных с оксалатным уролитиазом и МС (86 мужчин и 67 женщин). Пациенты были разделены на две группы. В исследуемую группу были включены 72 больных оксалатным уролитиазом и МС, которым проводилась метафилактика МКБ и коррекция МС. Контрольную группу составил 81 пациент с оксалатной формой МКБ и МС, противорецидивная терапия которым не проводилась.

Противорецидивная терапия была направлена на коррекцию обменных нарушений. Безрецидивное течение заболевания на протяжении 5 лет в контрольной группе наблюдалось в 44% случаев, в то же время проведение метафилактики больным уролитиазом с абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и дислипидемией повысило этот показатель до 75%. Таким образом, назначение больным оксалатной формой мочекаменной болезни с метаболическим синдромом противорецидивной терапии и активного динамического наблюдения врачами смежных специальностей позволяет снизить риск повторного камнеобразования на 31%.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метаболический синдром, метаболические нарушения, метафилактика.

Key words: urolithiasis, metabolic syndrome, metabolic disorders, metaphylaxis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А. Клинические рекомендации. Урология. М.: ГЭОСТАР-Медия, 2007. 368 с.
2. Johri N, Cooper B, Robertson W, Choong S, Rickards D, Unwin R. An update and practical guide to renal stone management. // Nephron Clin Pract. 2010. Vol. 116, N3. P.159-171.
3. The IDF consensus world wide definition of the metabolic syndrome, 2005.
4. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association. // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 2735-2752.
5. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. // Int. J Urol 2013. Vol.20, N 2. P. 208-213.
6. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. // J Urol. 2004. Vol. 172. P.159-163
7. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhae K. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. // J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 17. P. 1422-1428.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. // Diabet Med. 2006. Vol. 23, N 5. P. 469-80.
9. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology. 2011. 104 p. // URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urolithiasis.pdf

Не держи камень в почках! БЛЕМАРЕН®

ЦИТРАТ
№1
В ГЕРМАНИИ**



БЛЕМАРЕН®
растворяет камни:

- ✓ Уратные
- ✓ Смешанные*
- ✓ Оксалатные

- + Индивидуальный подход к дозированию
- + Поддержание необходимого водного баланса

ОТПУСК
БЕЗ
РЕЦЕПТА



esparma®

* При содержании оксалатов менее 25% ** По данным компании IMS за 2011 год

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306. Тел.: (+7 499) 579-33-70, Факс: (+7 499) 579-33-71. www.esparma-gmbh.ru www.esparma.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Регистрационное удостоверение
ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011. Реклама