М.А. Узденов¹, Э.К. Яненко², И.Д. Гербекова¹**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ**¹РГ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», г. Черкесск²ФГУ «НИИ урологии Росмедтехнологий», г. Москва

Проведена противорецидивная фармакологическая терапия 656 больных различными типами камнеобразования после удаления камней из мочевых путей. В основу противорецидивного лечения положен дифференцированный подход, учитывающий состав камня, имеющиеся метаболические нарушения, наличие инфекции и др. Включение в комплекс противорецидивной фармакологической терапии активатора фибринолиза никотинамида, значительно улучшило эффективность лечения и позволило снизить процент рецидивного течения по всем типам камнеобразования: в испытуемых группах до 7,5%, в контрольных до 16,1%.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, противорецидивная фармакологическая терапия, активатор фибринолиза, никотинамид.

M.A. Uzdenov, A.K. Yanenko, I.D. Gerbekova

EFFICIENCY OF ANTIRELAPSE PHARMACOLOGIC THERAPY OF PATIENTS WITH UROLITHIASIS

Antirelapse pharmacological therapy of 656 patients was made by means of different types of lithogenesis after the disposal of stones from the urinary tracts. The differential approach taking into account the stone composition, metabolic disorder, state of infection and other forms were the basis of antirelapse therapy. The inclusion of activator fibrinolysis nicotinamide into the complex antirelapse pharmacological therapy improved effectiveness of therapy. It allowed to decrease per cent of the relapsing course of all the lithogenesis types: in test groups to 7,5%, in control groups to 16,1%.

Key words: urolithiasis, antirelapse pharmacological therapy, activator of fibrinolysis, nicotinamide.

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ) относится к числу самых распространенных медицинских проблем и занимает одно из ведущих мест среди урологических заболеваний (30%-45%) [10, 11, 13, 22]. По прогнозам многих исследователей, частота заболевания МКБ будет иметь тенденцию к росту [2, 3, 4, 8, 11, 12]. Мочекаменной болезни свойственны частые рецидивы и тяжелые осложнения, приводящие к длительной потере трудоспособности и нередко к инвалидности [1, 6, 9, 11, 14, 19, 20, 21].

Частота рецидивного камнеобразования все еще остается высокой и составляет, по данным разных авторов, от 64 до 78,5% [2, 5, 15, 16, 22]. Ни современная ранняя диагностика, ни современные малоинвазивные методы лечения не избавляют больных от возможного рецидива мочекаменной болезни [2, 3, 11]. Таким образом, проблема предупреждения рецидивов уrolитиаза (метафилактики) остается актуальной до настоящего времени, несмотря на определенные успехи противорецидивного лечения больных МКБ.

Причины рецидивного камнеобразования разнообразны. Они имеют экзогенное и эндогенное происхождение. Успех противорецидивного лечения в каждом конкретном случае во многом зависит от выявления этиологических факторов и патогенетических особенностей камнеобразования [7, 15, 16].

Противорецидивное этиологическое и патогенетическое лечение мочекаменной болезни должно быть комплексным и включать правильно выбранный метод удаления камней (дистанционная литотрипсия (ДЛТ), чрескожная нефролитотрипсия (ЧНЛТ), контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ), литолиз, открытые операции, и др.) и, дальнейшее этиологическое и патогенетическое лечение самой болезни [2, 7, 17, 22].

Комплексная программа консервативного противорецидивного лечения мочекаменной болезни включает диету, поддержание высокого объема диуреза, подавление инфекции, регуляцию рН мочи, применение ингибиторов нарушенных биохимических процессов в организме и ингибиторов камнеобразования в моче. В основе применения противорецидивного лечения лежит дифференцированный подход, учитывающий состав камня, метаболические нарушения, состояние инфекции и др.

Материалы и методы. Противорецидивная терапия проведена 656 больным с различными типами камнеобразования, после удаления камней из мочевых путей. Для определения алгоритма метафилактики в каждом конкретном случае проводили комплексное клиническое обследование больных. Оно включало рентгенологические исследования, ультразвуковое сканирование, при необходимости компьютерную томографию (КТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ); лабораторную диагностику: определение в сыворотке крови содержания ионизированного кальция, фосфора, калия, натрия, мочевой кислоты. Определяли суточную экскрецию с мочой кальция, фосфора, магния, оксалатов, цитратов, рН свежей мочи и антибиотикограмму мочи. Одновременно исследовали химический состав удаленных камней и вид кристаллурии.

На основании перечисленных исследований, для выработки алгоритма противорецидивного лечения МКБ, всех пациентов подразделяли на группы по типу камнеобразования.

Результаты проведенных исследований показали, что частота рецидива камнеобразования в большей степени зависит от физико-химической характеристики (типа) камней, наличия мочевого инфекции и нарушения уродинамики (уростаз).

Распределение пациентов по типу камнеобразования с учетом рецидивных случаев представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Распределение пациентов по типу камнеобразования
с учетом рецидивных случаев до проведения противорецидивной терапии**

Тип камнеобразования	Всего пациентов	Рецидивный уролитиаз	
		число случаев	%
Оксалатный	235	106	45,1
Мочекислый	219	102	46,5
Фосфатный	103	54	52,4
Цистиновый	7	4	57,1
Смешанный	92	45	48,9
Всех типов	656	311	47,4

Кроме того, нами обнаружен известный фактор риска нефролитиаза – снижение урокиназной активности мочи, который часто сочетался с повышением гемокоагуляции, ухудшением гемореологии и микроциркуляции. В связи с этим, в комплекс лечения больных нефролитиазом исследуемых групп, включены медикаменты, непосредственно влияющие на биосинтез и стимуляцию урокиназы (комплекс витамина А, ненасыщенные жирные кислоты) и активатор фибринолиза никотинамид по 0,025 г 3 раза в день, что явилось научной новизной исследования.

Пациентам контрольных групп, вышеизложенные препараты в комплекс противорецидивного лечения не включали.

Противорецидивную терапию уролитиаза проводили больным после удаления конкрементов с периодическим контролем основных показателей мочи и крови.

Схема противорецидивного лечения больных мочекаменной болезнью при всех типах камнеобразования включала общие мероприятия и специальные, в зависимости от вида камнеобразования: ограничение поступления с пищей (медикаментами) литогенных веществ в соответствии с видом камнеобразования, ограничение абсорбции в кишечнике веществ, влияющих на камнеобразование, воздействие на эндогенный синтез литогенных метаболитов и на мочу, с целью уменьшения процессов кристаллизации солей. Кроме того, во всех случаях при наличии пиелонефрита проводили антибактериальную терапию, а также терапию, направленную на улучшение кровообращения в почках и мочевых путях.

С оксалатным типом камнеобразования наблюдали 235 пациентов. При оксалатном уролитиазе и оксалатурии назначали мероприятия, необходимые по снижению уровня щавелевой кислоты и кальция в пище, снижения абсорбции их в кишечнике, уменьшения эндогенного синтеза щавелевой кислоты и предупреждения процессов кристаллизации оксалата кальция в моче. В диете пациентов ограничивали продукты с высоким содержанием щавелевой кислоты и кальция (щавель, сельдерей, кресс-салат, шпинат, бобовые, орехи, крепкий чай, шоколад, какао, цитрусовые и др.). Для уменьшения абсорбции в кишечнике щавелевой кислоты и кальция включали в пищевой рацион гречневую, рисовую, овсяную крупы. Однако снижение приема кальция негативно воздействует на костную плотность. Кальций так же важен для образования комплексов с оксалатами в кишечнике, что уменьшает их абсорбцию и, умеренное содержание кальция в пище (1000 мг-1200 мг) [5, 21] при оксалатурии являлось необходимым.

С целью снижения эндогенного синтеза щавелевой кислоты и увеличения ее нейтрализации в организме, назначают пиридоксин (витамин В6), тиамин (витамин В1) в обычной дозировке курсами 1 месяц с перерывами 2-3 недели.

Для предотвращения процессов кристаллизации оксалата кальция в моче увеличивали диурез пациентов до 2-2,5 л в сутки. Назначали препараты магния (окись магния по 0,3 г 3 раза в день или ксидифон 2% раствор по 1 столовой ложке 2 раза в день курсами по 2-3 недели с перерывами 2-3 недели).

В комплексной терапии при оксалатном камнеобразовании с гиперкальциурией используют гипотиазид [18], что также подтверждено нашими наблюдениями. Препарат назначали по 0,025 г 2 раза в день в течение 1 месяца с перерывом 2-3 недели.

С целью повышения активности защитных коллоидов мочи внутримышечно вводили витамин А по 33000 ЕД 2 раза в день до 15 дней, с перерывами 2-3 недели (несколько курсов).

По указанной схеме проведено метафилактическое лечение 230 больных. Активное лечение продолжалось от 6 месяцев до 2 лет. В дальнейшем больные находились под наблюдением и при необходимости дополнительно получали комплексную противорецидивную терапию.

С мочекислым уролитиазом метафилактическое лечение проведено 219 больным. Основу метафилактики составляли ограничение поступления с пищей белка и пуриновых оснований, снижение эндогенного синтеза мочевой кислоты, увеличение ее экскреции почками, предупреждение процессов кристаллизации и камнеобразования в мочевых путях. Пациентам давали рекомендации по устранению гиподинамии. Координировали общую калорийность пищи, для нормализации пуринового обмена ограничивали белок (мясо, рыба) до 1 г на 1 кг массы тела больного в сутки, исключались или ограничивались жирные продукты, бульоны, свинина, мясо молодых животных, птицы, шпроты, икра и др. Основу пищевого рациона составляла вегетарианская диета с добавлением молочных продуктов.

Лечение, направленное на снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, предусматривало назначение медикаментов – ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол 300 мг.) в индивидуальной дозировке под контролем уровня мочевой кислоты в крови и со всеми мерами предосторожности необходимыми при лечении этим препаратом. Продолжительность курсов была индивидуальной в зависимости от уровня мочевой кислоты крови.

Для урикозурического эффекта использовали диету (фрукты, овощи), увеличивали диурез, мочегонные травы и препараты производные бензбромарона (нормурат, хипурик и др.).

При уратном и мочекислым камневыделением пациентам назначали цитратные препараты (блемарен, уралит-У и др.) в индивидуальной дозировке, курс лечения – до прекращения выделения солей и камней.

С фосфатным типом камнеобразования и фосфатурией противорецидивное лечение проведено 103 пациентам. Принципы терапии таких больных основаны на ограничении продуктов и медикаментов, ощелачивающих мочу, с ограничением кальция и фосфора.

С целью предотвращения образования фосфатных солей и камней в мочевых путях целесообразна также терапия, корригирующая рН мочи с сохранением ее на уровне слабокислых значений.

При фосфатурии ограничивали молоко и молочные продукты, растительную пищу, способствующую алкалозу (цитрусовые, бахчевые овощи, груши и др.) и исключали щелочные медикаменты (бикарбонат натрия, алмагель, цитратные препараты и др.).

При мочевинообразующей микрофлоре лечение проводили длительно, до появления стойкой кислой реакции мочи и исчезновения бактериурии, антибактериальную терапию продолжительностью 6-10 дней с перерывами 2 недели с учетом чувствительности микрофлоры.

Для «подкисления» мочи мы применяли метионин по 0,5 мг 4 раза в день, бензойную кислоту по 0,25 г 3 раза в день, хлорид аммония по 2-3 г 4-5 раз в сутки и препараты растительного происхождения (марена красильная, марелин, уролесан, фитолизин, сок облепихи, яблочный уксус, мочегонные травы в стандартных дозировках).

Наиболее сложной является метафилактика при смешанном типе камнеобразования. В настоящее время конкретных стандартов лечения нет. Тем не менее, в каждом случае необходимо иметь данные о химическом составе мочевых камней, патологических изменениях крови и мочи. Алгоритм лечения этих больных мы основывали на трех основных вышеуказанных схемах в различных сочетаниях в зависимости от состава выделяемых камней, а также результатов лабораторного исследования крови и мочи.

Кроме того, у этих больных может изменяться тип камнеобразования, в связи с тем необходимы контрольные исследования и соответствующая коррекция терапии. Под нашим наблюдением противорецидивное лечение прошли 92 больных смешанным типом камнеобразования.

Результаты исследования и их обсуждение. Разработанный нами алгоритм лечения позволил осуществлять дифференцированный подход к проведению противорецидивного лечения в зависимости от типа камнеобразования, снизить рецидив оксалатного камнеобразования до 7,2%. В том числе: в испытуемой группе 5,8%, в контрольной группе 18,1%, по сравнению с таковым до проведения противорецидивной фармакологической терапии – 45,1%.

– при мочекислым уролитиазом процент рецидивов снижен с 46,5 до 5,1%. В том числе: в испытуемой группе 3,6%, в контрольной группе 8,3%. Тем не менее, больные со стойким мочекислым камнеобразованием требуют постоянного (пожизненного) динамического наблюдения и лечения [7];

– при цистиновом уролитиазом рецидив камнеобразования снижен до 28,5%, при исходном 57,1%;

– при фосфатном уролитиазом рецидив снижен до 14,5%. В том числе: в испытуемой группе 7,7%, в контрольной группе 20%, по сравнению с исходными данными 52,4%;

Результаты метафилактики 92 пациентов при смешанном типе камнеобразования значительно ниже, чем у больных с оксалатным и мочекислым камнеобразованием. Рецидив камнеобразования после лечения

составил 17,3% по сравнению с таковым до метафилактики 48,9%. В том числе: в исследуемой группе 9,7%, в контрольной 21,8% (табл. 2).

Таблица 2

**Распределение пациентов по типу камнеобразования
с учетом рецидивных случаев до и после проведения противорецидивной фармакологической терапии**

Тип камнеобразования	Всего пациентов	Рецидивный уролитиаз					
		До проведения противорецидивной фармакологической терапии		После проведения противорецидивной фармакологической терапии			
		Число случаев	%	Испытуемая группа		Контрольная группа	
				Число случаев	%	Число случаев	%
Оксалатный	235	106	45,1	12	5,8	5	18,1
Мочекислый	219	102	46,5	8	3,6	3	8,3
Фосфатный	103	54	52,4	8	7,7	7	20
Цистиновый	7	4	57,1	2	28,5	0	28,5
Смешанный	92	45	48,9	9	9,7	7	21,8
Всех типов	656	311	47,4	39	7,5	22	16,1

Значительное повышение эффективности противорецидивной фармакологической терапии у больных нефролитиазом, на фоне терапии активаторами фибринолиза, объясняется в первую очередь нормализацией гемостаза и фибринолиза, восстановлением проходимости сосудистого русла почек и усилением выработки собственного активатора плазминогена – урокиназы. В результате активации плазминогена ферментом урокиназой образуется плазмин, который разлагает уромукоид и тем самым эффективно снижает рецидив мочекаменной болезни.

Выводы.

При проведении противорецидивной фармакологической терапии больным МКБ достигнуто снижение рецидива по всем типам камнеобразования до 16,1%, по сравнению с таковым до проведения противорецидивной фармакологической терапии 47,4%.

Включение медикаментов непосредственно влияющих на биосинтез урокиназы и активатора фибринолиза никотинамида в комплекс противорецидивной терапии, значительно повысило эффективность противорецидивной терапии и снизило процент рецидивного течения по всем типам камнеобразования до 7,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Руденко В.И., [и др.]. Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения / под ред. Ю. Г. Аляева. – М.: GEOTAP – Медиа, 2010. – 216 с.
2. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Саенко В.С. Метафилактика мочекаменной болезни. – М.: ЭКСМО, 2007. – 350 с.
3. Бешлиев Д.А. Опасности, ошибки, осложнения дистанционной литотрипсии. Их лечение и профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 356 с.
4. Дзеранов Н.К., Яненко Э.К. Оперативное лечение коралловидного нефролитиаза // Урология. – 2004. – № 1 – С. 34-38.
5. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. – Москва: ОВЕРЛЕЙ, 2007. – 293 с.
6. Довлатян А.А. Оперативное лечение осложненных форм коралловидного нефролитиаза // Урология – 2002. – № 4 – С. 23-27.
7. Колпаков И.С. Мочекаменная болезнь: Учебное пособие для врачей. – М.: Академия, 2006 – 222 с.
8. Лопаткин Н.А., Яненко Э.К. Коралловидный нефролитиаз // Урол. и нефрол. – 1994. – № 1. – С. 4-8.
9. Лопаткин Н.А. Румянцев В.Б., Яненко Э.К. Бактериотоксический шок как осложнение калькулезного пиелонефрита // Урол. и нефрол. – 1994 – № 5. – С. 13-18.
10. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. – М.: Медицина, 1998, Т. 2 – 768 С.

11. Лопаткин Н.А., Яненко Э.К., Румянцев В.Б., Данилков А.П. Окклюзирующий фактор в развитии осложненной мочекаменной болезни // Урол. и нефрол. – 1999. – № 1. – С. 5-8.
12. Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К. 15-летний опыт применения ДЛТ в лечении МКБ. Материалы Пленума правления Российского общества урологов. (Сочи, 28 – 30 апреля 2003). М., 2003. – С. 5-25.
13. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. – СПб.: Питер, 2000. – 379 с.
14. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Кулачков С.М. [и др.]. Уролитиаз у детей // Урология. – 1995. – № 4. – С. 2-4.
15. Узденов М.А., Метафилактика нефролитиаза // Урология. – 1999. – № 5. – С. 15-17.
16. Узденов М.А. Метафилактика уролитиаза: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 123 с.
17. Яненко Э.К., Константинова О.В. Современный взгляд на лечение больных мочекаменной болезнью // Урология. – 2009. – № 5. – С. 61-64.
18. Laerum E. Recurrent urolithiasis: a general-practice study of risk factors and clinical consequences // Scand. J. Urol. Nephrol. – 1984. – Vol. 18, № 1, – P. 67-70.
19. Pak C.Y., Resnick M.I., Preminger G.M. Ethnic and geographic diversity of stone disease // Urology. – 1997. – Vol. 50, Issue 4 – P. 504-507.
20. Park S. Medical management of urinary stone disease // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – Jun 2007. – Vol. 8, № 8. – P. 1117-1125.
21. Strohmaier W.L. Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? // Eur. Urol. – 2000. – Vol. 37, № 3. – P. 339-344
22. Tiselius H.G., Alken P., Buck C. [et al.]. Guidelines on urolithiasis EAU, 2008. – P. 41.

Узденов Мустафа Азретович, кандидат медицинских наук, заведующий урологическим отделением РГ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», Россия, 369000, г. Черкесск, ул. Гвардейская, 1, тел. (887822) 5-46-80, e-mail: uzdenov.mustafa@yandex.ru

Яненко Элана Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ФГУ «НИИ урологии Росмедтехнологий», Москва

Гербекова Ирина Джашаовна, главный врач РГ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», Россия, 369000, г. Черкесск, ул. Гвардейская, 1, тел. (887822) 5-46-80

УДК 612.66:616-612.392.64.064]-053.6-055.1

© В.В. Шевчук, Н.В. Кашкина, 2011