

На правах рукописи



Фролова Екатерина Анатольевна

Цитратная терапия уратных камней мочеточников

14.01.23 – Урология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Цариченко Дмитрий Георгиевич

Официальные оппоненты:

Дутов Валерий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра урологии, заведующий кафедрой; ведущий научный сотрудник

Попов Сергей Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Клиническая больница Святителя Луки, главный врач; руководитель городского центра эндоскопической урологии и новых технологий.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» июня 2022 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.10 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, строение 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Тельпухов Владимир Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Мочекаменная болезнь (МКБ, нефролитиаз, уролитиаз) - повсеместно встречающееся хроническое заболевание, распространенность которого в странах Азии составляет 1-5%, Европы - 5-9%, Северной Америки - 7-13%.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о практически постоянном приросте заболеваемости и распространенности нефролитиаза во всем мире на протяжении последних 60 лет.

По частоте встречаемости в России МКБ уступает лишь воспалительным заболеваниям мочевых путей и болезням простаты и, соответственно, занимает 3-е место среди урологической патологии.

На долю нефролитиаза приходится 28,3-40% случаев госпитализаций в стационары, оказывающие урологическую помощь, и до 70% экстренных госпитализаций в специализированные отделения.

По данным С. Fisang et al. в 2006 году в урологических центрах Германии диагноз МКБ уступал по частоте встречаемости лишь заболеваниям простаты.

Наиболее часто МКБ страдают лица трудоспособного возраста. Так, в публикации М. Daudon et al. сообщается о том, что пик распространенности данного заболевания приходится на возраст 30-39 лет у женщин и 40-49 лет – у мужчин.

Зачастую вследствие выраженной клинической манифестации нефролитиаз приводит к длительной потере трудоспособности, а в ряде случаев - может вести к инвалидизации. По данным Р. Jungers et al., у 3,2% пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, причиной ее развития послужила МКБ.

У лиц, проживающих в странах с высоким уровнем жизни, камни, состоящие из мочевой кислоты (МК), являются вторым-третьим по частоте встречаемости и выявляются в 4,9-11,7% всех случаев МКБ.

При этом частота встречаемости камней, состоящих из МК, в отличие от конкрементов другой химической структуры, находится в прямой зависимости от возраста. Частота встречаемости уратных конкрементов достигает 40% у мужчин старше 80 лет и 27,3% у женщин в возрасте старше 90 лет.

Отмечено также статистически значимое увеличение частоты встречаемости уратных камней до 17-52% при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете и подагре.

В настоящее время в лечении МКБ используются как консервативные, так и современные малоинвазивные хирургические методы лечения, направленные на избавление от конкрементов и, восстановление нарушенного оттока мочи из верхних мочевых путей (ВМП).

В большинстве клинических рекомендаций по лечению МКБ в отсутствии выраженных клинических проявлений и осложнений при камнях мочеточников менее 6-10 мм рекомендована активная выжидательная тактика в надежде на их самостоятельное отхождение.

«Золотым» стандартом хирургического лечения камней мочеточников считается ретроградная контактная и дистанционная литотрипсия. Реже, при «больших» камнях верхней трети мочеточника, рекомендована чрескожная уретеролитотрипсия.

Учитывая малоинвазивность современных оперативных пособий, применяемых при МКБ, риск интра- и послеоперационных осложнений при их выполнении невысок.

Однако у пациентов с уратным нефролитиазом, которые преимущественно принадлежат к старшей возрастной группе, существует вероятность утяжеления имеющихся хронических заболеваний как вследствие самого пособия, так и в ходе его анестезиологического обеспечения.

По данным систематического обзора, проведенного L. Whitehurst et al., одними из факторов, оказывающих наибольшее значение на частоту летальных исходов при хирургическом лечении МКБ, являются именно большое число сопутствующих заболеваний и ожирение.

Вышеуказанные факты заставляют искать новые подходы в лечении этой категории пациентов.

Степень научной разработанности темы исследования

Уратные камни являются единственными мочевыми конкрементами, поддающимися растворению. При камнях почек литолитическая терапия применяется с 60-х годов 20 века и в настоящее время может рассматриваться как основной метод лечения.

В то же время в современных клинических рекомендациях отсутствуют указания о целесообразности литолиза при мочекислых камнях мочеточников. Авторы лишь отдельных публикаций сообщают о допустимости цитратной терапии при рентгеннегативных камнях мочеточников, большинство из которых являются уратными. Предоставленные данные носят ограниченный характер, число пациентов, включенных в эти исследования, не позволяет провести статистическую обработку.

Цель работы - улучшение результатов лечения пациентов, страдающих уратными камнями мочеточников.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность цитратной терапии у пациентов с уратными камнями мочеточников.
2. Установить показания и противопоказания к цитратной терапии при уратных камнях мочеточников.
3. Определить объем обследования пациентов с диагностированными рентгеннегативными камнями мочеточника при планируемой цитратной терапии.

4. Выявить факторы, являющиеся показанием к предварительному дренированию верхних мочевых путей на стороне поражения стентом при планируемой цитратной терапии уратных камней мочеточников.

5. Определить оптимальную длительность цитратной терапии уратных камней мочеточников.

Научная новизна

Результаты, полученные при проведении данного исследования, свидетельствуют о высокой эффективности литолитической терапии у пациентов с уратными камнями мочеточников. Обязательным предиктором положительного результата является ненарушенный или восстановленный за счет установки мочеточникового стента отток мочи из почки.

На основании результатов исследования четко сформулированы показания к данному виду лечения, определен диагностический минимум при планируемой цитратной терапии по поводу уратных камней мочеточников, длительность лечения и алгоритм наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе работы данные свидетельствуют об эффективности и безопасности цитратной терапии уратных камней мочеточников, что позволяет оптимизировать лечение данной категории пациентов, уменьшить число осложнений и время пребывания больных в стационаре.

На основании результатов проведенной работы доказана эффективность и разработана оптимальная схема цитратной терапии, способствующая внедрению данного метода лечения в повседневную клиническую практику.

Методология и методы исследования

В основу настоящей работы положены результаты проспективного исследования, оценивающего результаты литолитической терапии у пациентов с рентгеннегативными камнями мочеточников, обратившихся за медицинской помощью в урологические отделения Университетской клинической больницы №2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова в период с 2011 по 2018 год.

В исследование включены пациенты, у которых были соблюдены следующие условия (критерии включения):

- подтвержденный при КТ рентгеннегативный камень/камни мочеточников плотностью менее 800 НУ;
- ненарушенный или восстановленный вследствие дренирования верхних мочевых путей на стороне поражения мочеточниковым стентом отток мочи из почки;
- стойко кислая рН мочи на фоне ненарушенного/восстановленного оттока мочи из почки;

- информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями не включения являлись следующие клинические ситуации:

- отсутствие данных о размерах/плотности камней при КТ;
- плотность конкрементов по данным КТ выше 800 НУ;
- гиперкальциемия;
- ХБП 4-5 стадии (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²) на фоне ненарушенного/восстановленного оттока мочи из почки;
- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в стадии обострения;
- неспособность пациента четко придерживаться рекомендованной схемы лечения из-за когнитивно-мнестических нарушений;
- желание пациента избавиться от конкремента в максимально короткие сроки в отсутствие противопоказаний к оперативному лечению.

Критериями исключения являлась плохая переносимость стента, проявляющаяся в выраженной дизурии и/или рецидивирующей макрогематурии и непереносимость/аллергическая реакция на используемые цитратные препараты.

Процесс обследования и лечения пациентов, вошедших в исследование, условно можно разделить на 3 этапа.

На 1 этапе, проходившем преимущественно в стационарных условиях, проводилось обследование, направленное на подтверждение диагноза, выявление и лечение осложнений и сопутствующих заболеваний.

На 2 этапе, после восстановления нарушенного оттока мочи и лечения осложнений, в течение 3-х суток всем участникам осуществлялась рН метрия мочи для подтверждения соответствия критериям включения.

На заключительном этапе в амбулаторных условиях проводилась непосредственно цитратная терапия, направленная на растворение конкрементов.

Статистический анализ полученной информации проводился с помощью программы Med Calc Ver. 19. При анализе вариационных рядов оценивалось минимальное и максимальное значение параметра в выборке, среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (m), медиана (Me) и мода (Mo). Данные представлены в виде $M \pm m$.

Сравнение выборок проводилось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей.

Для выявления предикторов эффективного лечения использовались четырёхпольные таблиц сопряженности с расчётом отношения шансов и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Достоверность различных частот рассчитывалась при помощи χ^2 -квadrat в точном решении Фишера. Значение $p < 0,05$ являлось статистически значимым.

Положения, выносимые на защиту

1. Цитратная терапия является высокоэффективным и безопасным методом амбулаторного лечения пациентов с диагностированными уратными камнями мочеточников в случае ненарушенного/восстановленного оттока мочи из почки.
2. У подавляющего числа пациентов при уратных камнях мочеточника пероральный литолиз может рассматриваться в качестве терапии первой линии.
3. В большинстве клинических ситуаций пероральный литолиз предпочтительно проводить после предварительной установки на стороне поражения мочеточникового стента.
4. Длительность применения цитратных препаратов может варьировать в интервале от 1 до 6 мес и определяется эффективностью проводимого лечения.
5. В отсутствие эффекта от терапии (уменьшение в размерах конкремента) в течение 1 мес. при условии корректности ее проведения цитратная терапия должна быть прекращена.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность исследования подтверждается применением научных методов исследования, полнотой анализа теоретических и практических разработок отечественных и зарубежных ученых по проблеме, непосредственным участием автора в диагностике и лечении.

Апробация диссертации состоялась на научной конференции Института Урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова 31 августа 2021 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе: научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 8 статей, из них: в изданиях из Перечня Университета / Перечня ВАК при Минобрнауки России – 2 статьи; в журналах, включенных в международные базы: Scopus – 2 статьи; в иных изданиях – 4 статьи

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах, написана в классическом стиле и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 22 российских и 103 зарубежных источника, списка иллюстративного материала, содержащего ссылки на 8 таблиц и 48 рисунков, приведенных в тексте и 4 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В рамках исследования 86 пациентам было проведено 89 курсов цитратной терапии. В связи с истинными рецидивами у 1 участника литолиз проводился дважды (с интервалом 28

месяцев), у одного – трижды (с интервалами 41 и 21 месяц). В исследуемую группу вошло 52 мужчины, которым было проведено 55 курсов литолиза и 34 женщины, которым было проведено 34 курса литолиза.

5 пациентов (3 мужчины и 2 женщины), которые первоначально были включены в исследование, отказались от дальнейшей консервативной терапии в сроки до 7 суток после ее начала в связи с плохой переносимостью стента, всем им была выполнена КЛТ.

Возраст пациентов на момент начала лечения варьировал от 28 до 78 лет ($58,7 \pm 11,5$ лет). Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

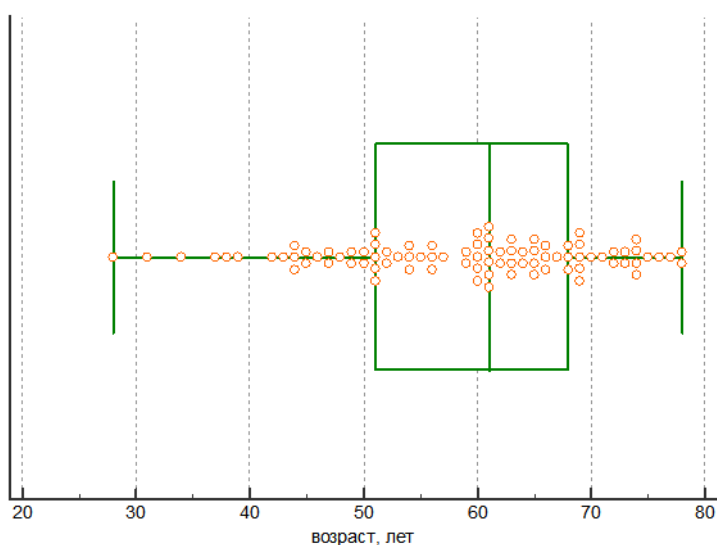


Рисунок 1 - Распределение пациентов по возрасту

Из предоставленной коробчатой диаграммы наглядно видно, что возраст подавляющего числа пациентов ($n=68$, 76%) на момент включения в исследование превышал 50 лет, более 50% участников находились в возрасте старше 60 лет.

В таблице 1 обобщены данные о распределении пациентов по возрасту в зависимости от пола.

Таблица 1 - Распределение пациентов по возрасту в зависимости от пола

Возраст, лет	Число пациентов, n (%)		Всего, n (%)
	мужчины	женщины	
21-40	4 (4,5)	2 (2,2)	6 (6,7)
41-50	13 (14,6)	2 (2,2)	15 (16,9)
51-60	17 (19,1)	6 (6,7)	23 (25,8)
61-70	15 (16,9)	16 (18,0)	31 (34,8)
71-80	6 (6,7)	8 (9,0)	14 (15,7)
Всего	55 (61,8)	34 (38,2)	89 (100)

В возрастной категории 41-60 лет статистически значимо преобладали мужчины ($p = 0,0420$), в остальных возрастных категориях статистически значимых различий не выявлено.

Среди пациентов, вошедших в исследование, условно можно выделить 4 группы пациентов, соответствующих критериям включения:

- пациенты, первоначально выбравшие литолитическую терапию в качестве основного метода лечения (n=7, 7,9%);
- пациенты с отягощенным интеркуррентным фоном, обуславливающим высокий риск развития осложнений при выполнении операции и обеспечении необходимого для его проведения анестезиологического пособия (n=6, 6,7%);
- лица с предстентированными по экстренным показаниям верхними мочевыми путями (n=72, 80,9%);
- пациенты, у которых из-за анатомических особенностей верхних мочевых путей (ригидность устья, выраженный изгиб мочеточника) не удалось выполнить эндоскопическое пособие при условии, что оперативное пособие закончилось адекватной установкой мочеточникового стента (n=4, 4,5%).

В 48 случаях (53,9%) литолиз проводился у пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом МКБ, у 13 (14,6%) – по поводу первого рецидива, у 28 (31,5%) – по поводу повторного рецидива.

Большинство пациентов, вошедших в исследование, имели избыточную массу тела или страдали ожирением. Распределение пациентов в зависимости от массы тела представлено на рисунке 2.

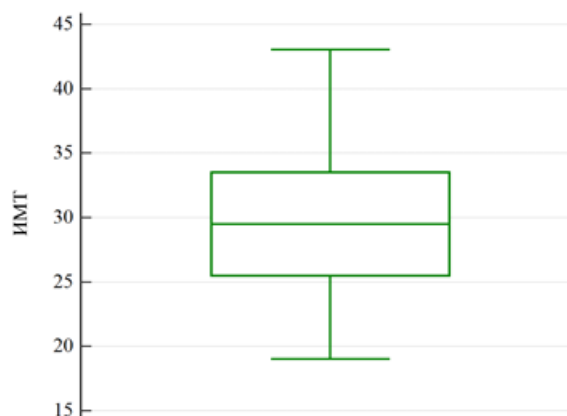


Рисунок 2 – Индекс массы тела пациентов, вошедших в исследование

Из интеркуррентных заболеваний у участников наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (90%), сахарный диабет 2 типа (41,4%) и ишемическая болезнь сердца (29,4%).

На основании данных первоначального общего анализа мочи, у подавляющего числа пациентов значения рН мочи составило 5. Распределение пациентов в зависимости от рН мочи представлено на рисунке 3.

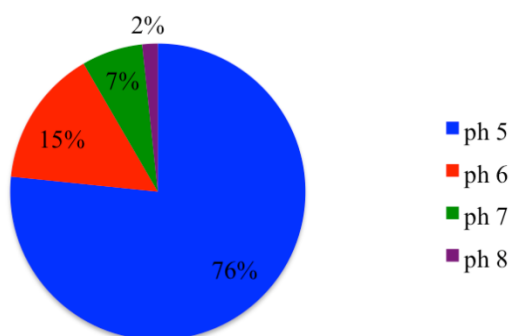


Рисунок 3 - рН мочи по данным общего анализа у пациентов, вошедших в исследование

Необходимо отметить, что рН 8 было выявлено лишь у 2-х пациентов, которым до обращения в Первый МГМУ им. И.М. Сеченова бесконтрольно проводилась цитратная терапия на фоне невосстановленного оттока мочи из почки. После стабилизации состояния до начала цитратной терапии у всех пациентов была отмечена стойко кислая рН мочи ($\leq 6,0$).

Распределение участников в зависимости от выраженности пиурии на момент включения в исследование представлено на рисунке 4.

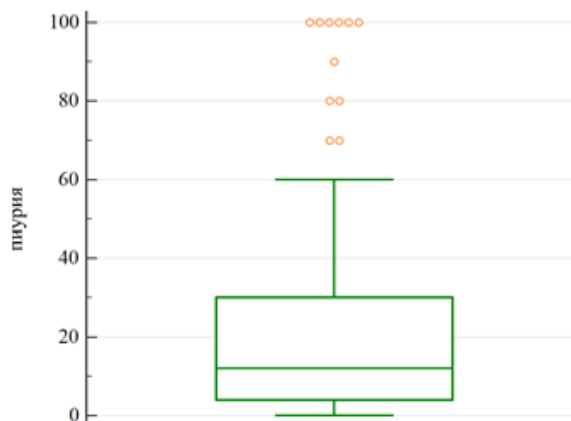


Рисунок 4 - Выраженность пиурии у пациентов, вошедших в исследование

При бактериологическом исследовании мочи в 54 случаях (61%) клинически значимой бактериурии выявлено не было, у 35 пациентов (39%) имела место клинически значимая бактериурия. При этом выраженность лейкоцитурии статистически значимо коррелировала с «положительными» данными бактериологического исследования мочи. Наиболее часто при бактериологическом исследовании мочи выявлялась *Klebsiella pneumoniae* – 15 пациентов (43%), вторым по частоте встречаемости микробным агентом являлась *Escherichia coli* – 14 пациентов (40%), у 6 пациентов (17%) – в посевах мочи был выявлен *Proteus mirabilis*.

В 55 случаях (61,8%) камни локализовались в левом мочеточнике, в 30 (33,7%) – в правом, у 4 пациентов (4,5%) – патологический процесс носил двусторонний характер.

Наиболее часто (n=35, 39,3%) в исследование были включены пациенты с камнями верхней трети мочеточника, наименее (n=12, 13,5%) – нижней. У 9 пациентов (10,1%) были диагностированы множественные конкременты с одной стороны.

Распределение пациентов в зависимости от стороны поражения и локализации камней представлены в таблице 2. При двусторонних конкрементах мочеточников оценивалась локализация и размеры наиболее крупного из них.

Таблица 2 – Локализация конкрементов у пациентов, вошедших в исследование, n (%)

Локализация	Число пациентов			Всего
	правый мочеточник	левый мочеточник	двусторонние камни	
лоханочно-мочеточниковый сегмент	5 (5,6)	15 (16,9)	0 (0)	20 (22,5)
верхняя треть	10 (11,2)	24 (27)	1 (1,1)	35 (39,3)
средняя треть	7 (7,9)	5 (5,6)	1 (1,1)	13 (14,6)
нижняя треть	4 (4,5)	6 (6,7)	2 (2,2)	12 (13,5)
множественные	4 (4,5)	5 (5,6)	0 (0)	9 (10,1)
Всего	30 (33,7)	55 (61,8)	4 (4,5)	89

В 52 наблюдениях (58,4%) помимо камней мочеточников по результатам обследования у пациентов были выявлены камень/камни почек, в 34 случаях (38,2%) – с ипсилатеральной стороны, в 8 (8,99%) – с контрлатеральной стороны, у 10 (11,2%) – двусторонние камни почек.

Размеры конкрементов варьировали от 3 до 25 мм ($9,64 \pm 4,6$ мм), медиана – 8,4 мм, мода – 8 мм. Данные о распределении размеров камней в целом и в зависимости от локализации представлены на рисунке 5.

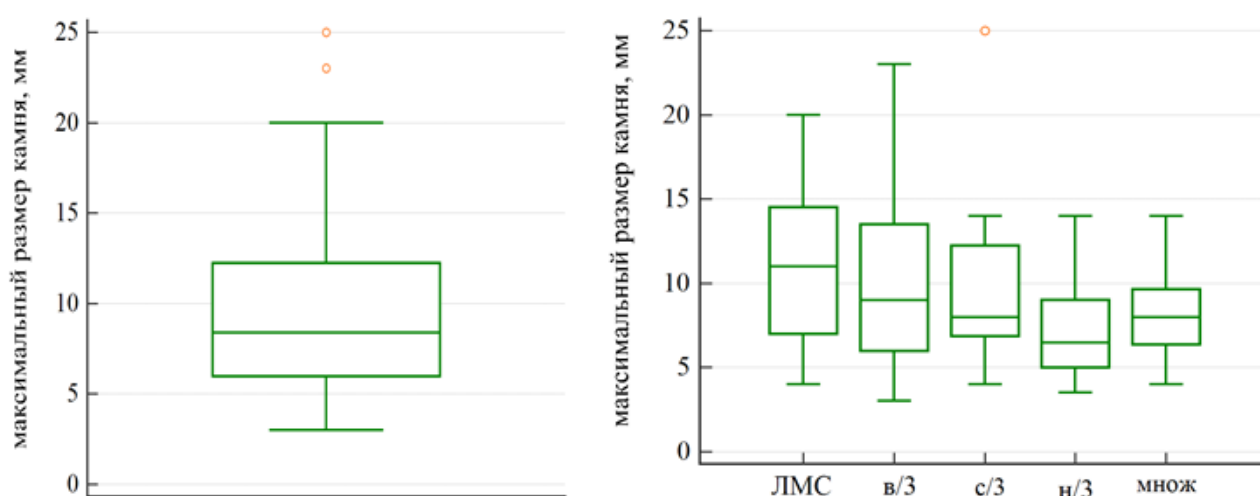


Рисунок 5 – Максимальный размер камней у пациентов, вошедших в исследование

Компьютерная плотность конкрементов варьировала в пределах от 133 до 728 HU (492,4±111,1 HU). Медиана составила 500 HU, мода – 450 HU. Разброс плотности камней в зависимости от локализации представлен на рисунке 6.

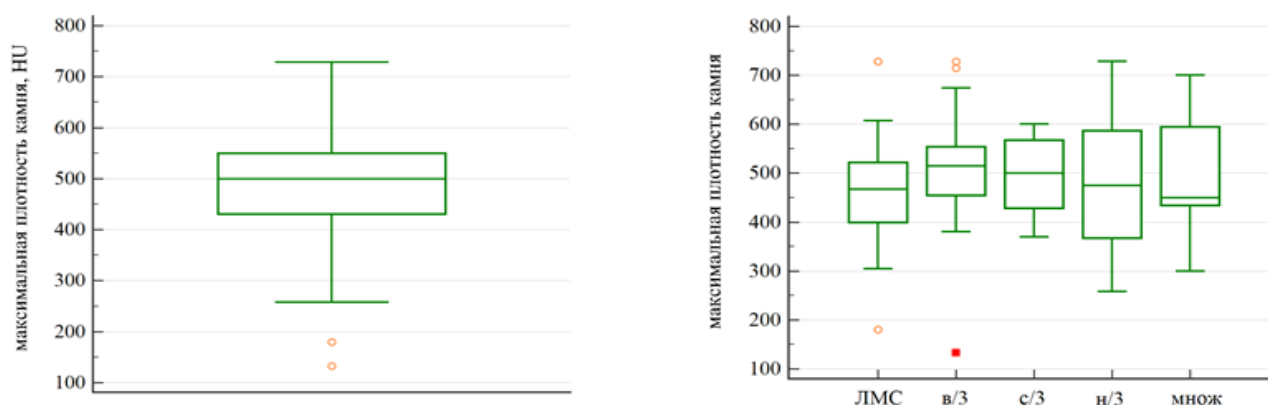


Рисунок 6 - Максимальная плотность конкрементов, измеренная на основании данных КТ

У подавляющего числа участников нашего исследования (87 человек, 97,7%) лечение осуществлялось на фоне предварительного дренирования верхних мочевых путей на стороне поражения мочеточниковым стентом. Всем пациентам с двусторонними камнями мочеточников (4 человека, 4,5%) стенты были установлены с обеих сторон. У 4-х человек (4,5%), учитывая ненарушенный отток мочи из почки на стороне поражения и отсутствие клинических проявлений, лечение начато без предварительного стентирования верхних мочевых путей, однако у 2-х из них в дальнейшем возникли показания к восстановлению оттока мочи из почки (у одной - рецидивирующие почечные колики, у второго - атака острого пиелонефрита), потребовавшие срочной установки JJ-стента.

После восстановления нарушенного оттока мочи первым этапом пациентам, по показаниям, в стационарных условиях проводилась терапия выявленных осложнений:

- лицам с сопутствующей инфекцией мочевых путей назначалась эмпирическая антибактериальная терапия, в последующем, при необходимости осуществлялась ее коррекция с учетом данных бактериологического исследования мочи;
- при гиперазотемии проводилась инфузионная терапия, направленная на нормализацию уровня азотистых шлаков.

Перед началом цитратной терапии с участниками проводилась беседа, в ходе которой объяснялись общие принципы планируемого лечения, акцентировалось внимание на вкладе в его эффективность способности самого пациента четко придерживаться рекомендованной схемы, подчеркивалась необходимость внеплановых повторных консультаций при возникновении любых вопросов, связанных со здоровьем.

Дальнейшее лечение в 100% случаев осуществлялось в амбулаторных условиях.

Учитывая особенности патогенеза уратного нефролитиаза, всем участникам рекомендовалось увеличить количество употребляемой жидкости до 1,5-2 литров в сутки. Пациентам с гиперурикемией (n=48, 54%) назначалась низкобелковая диета и ингибиторы ксантиноксидазы.

В нашем исследовании всем пациентам назначался один и тот же препарат, включающий в свой состав лимонную кислоту, калия гидрокарбонат и натрия цитрат в процентном соотношении 39,9, 32,25 и 27,85% соответственно. Перед каждым приемом препарата участники измеряли pH мочи и обязательно вносили в специальный дневник как значение pH, так и принятую дозу препарата.

В течение первых двух суток цитратный препарат назначался всем пациентам в стандартной дозировке 1 шипучая таблетка/1 мерная ложка 3 раза в сутки. С 3-х суток каждый пациент самостоятельно титровал дозу лекарственного средства для достижения целевого значения pH мочи 6,8-7,1. При уровне pH выше 7,1 с целью снижения риска преципитации на имеющихся конкрементах солей кальция рекомендовалось пропустить прием препарата.

При подборе оптимальной дозы препарата учитывалась его эффективность только в эти же часы в предшествующие дни лечения (утро-обед-вечер). Минимальное единовременное изменение дозы составило 0,5 стандартных, максимальное – 1 стандартная.

Через 7 суток после начала лечения при общении с пациентом на основании анализа данных дневника оценивалась его приверженность лечению, при необходимости дозы препаратов корректировались.

В дальнейшем осуществлялся дистанционный контроль, по показаниям - очные консультации.

Эффективность лечения оценивалась на основании результатов КТ без контрастного усиления, выполняемой в сроки не ранее чем через 21 день от его начала. В случае отсутствия уменьшения размеров конкремента, лечение прекращалось, при частичной эффективности (уменьшение размеров конкремента >30%) – продолжалось.

Показаниями к прекращению цитратной терапии являлись:

1. достижение клинического результата, оцениваемого как отсутствие конкрементов в мочеточнике в отсутствие или при наличии микролитов (до 4 мм) в ипсилатеральной почке по данным контрольной КТ;
2. отсутствие динамики в размерах конкрементов по данным контрольной КТ в сроки не ранее, чем через 21 день после начала лечения;
3. развитие осложнений, требующих прекращения лечения.

Результаты цитратной терапии у пациентов с уратными камнями мочеточников

В подавляющем большинстве случаев литолиз привел к избавлению пациентов от конкрементов - 78 клинических наблюдений (87,6%).

11 человек (12,4%) отнесены в группу неэффективного лечения, при этом лишь у 4 (4,5%) размеры конкрементов не изменились, а у 7 (7,9%) отмечено их уменьшение.

Длительность литолиза варьировала от 14 до 181 дня ($55,83 \pm 28,1$ дней) с медианой 53 и модой 30 суток.

Ни у одного из пациентов в ходе лечения не возникло серьезных побочных эффектов на применяемое лекарственное средство, потребовавших его отмены.

В группе эффективного лечения цитратная терапия продолжалась от 21 до 181 ($56,47 \pm 27,78$ сут) с медианой 56,5 и модой 30 суток, в группе неэффективного – от 14 до 120 ($51,27 \pm 31,08$ сут) с медианой 52 и модой 14 суток.

Учитывая небольшое количество пациентов в группе неэффективного лечения (11 человек), для выявления факторов, влияющих на эффективность лечения, в основном применялся одновариантный анализ, при мультивариантном анализе в качестве второй переменной использовался пол участников.

Для выявления предикторов эффективности ЦТ нам показалось важным оценить влияние на результаты лечения следующих клинических аспектов:

1. пол и возраст пациентов;
2. ИМТ;
3. наличие сахарного диабета 2 типа;
4. pH мочи на момент включения в исследование;
5. выраженность инфекции мочевых путей на момент включения в исследование;
6. локализация, размеры и плотность конкрементов.

Литолиз оказался эффективным у 47 мужчин и 31 женщины.

Распределение пациентов по полу в группах эффективного и неэффективного лечения представлено на рисунке 7.

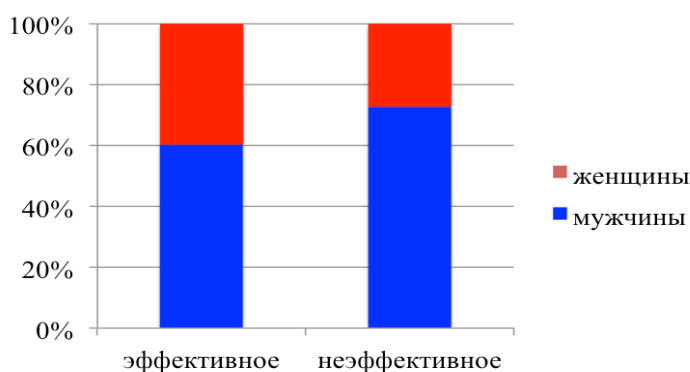


Рисунок 27 – Пол пациентов в группах эффективного и неэффективного лечения

При анализе полученных результатов выявлено, что эффективность цитратной терапии у женщин статистически незначимо превышала таковую у мужчин (ОШ=1,76, при 95 ДИ от 0,43 до 7,15).

Возраст пациентов в группе эффективного лечения варьировал от 28 до 78 лет ($58,0 \pm 11,23$ лет), неэффективного - от 34 до 74 лет ($63,82 \pm 12,38$ лет) (рисунок 8).

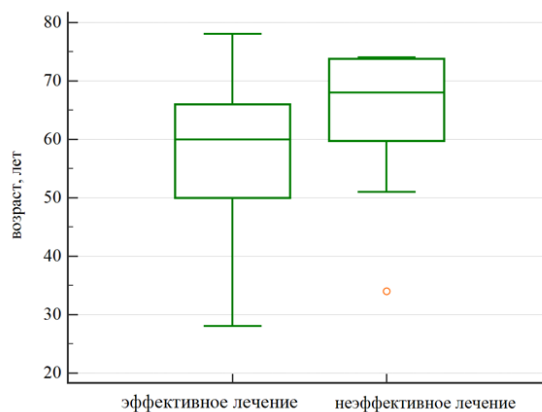


Рисунок 8 – Распределение пациентов по возрасту в группах эффективного и неэффективного лечения

Статистически значимых различий по возрасту между группами эффективного и неэффективного лечения выявлено не было ($U=282,5$, $p=0,0677$; $t=-1,586$, $p=0,1164$). Однако, при разделении на квантили обнаружено, что у пациентов в возрасте ≥ 68 лет вероятность отсутствия эффекта от цитратной терапии статистически значимо выше, чем у участников другого возраста (ОШ=4,3, при 95 ДИ от 1,17 до 15,84), при этом эффективность лечения у женщин не меняется (92,9 при сравнении с 90%), в то время как у мужчин – статистически значимо снижается (44,4 при сравнении с 93,48%).

Учитывая общие звенья в патогенезе развития уратного нефролитиаза, ожирения и СД 2 типа, в нашем исследовании мы также оценивали влияние этих факторов на эффективность лечения.

Анализ полученных данных с использованием четырехпольных таблиц сопряжения позволил выявить статистически незначимую более высокую эффективность цитратной терапии в группе пациентов с ИМТ ≥ 25 (ОШ=3, при 95% ДИ от 0,2 до 44,3) и у лиц, не страдающих СД (ОШ=1,2, при 95% ДИ от 0,33 до 4,44).

На момент включения нормальный анализ мочи был выявлен у 28 пациентов (31,5%). У 61 участника (68,5%) имелась лейкоцитурия различной степени выраженности. При сравнении выраженности лейкоцитурии до начала лечения в группе эффективного и неэффективного лечения статистически значимых различий выявлено не было ($U=354$, $p=0,35$) (рисунок 9).

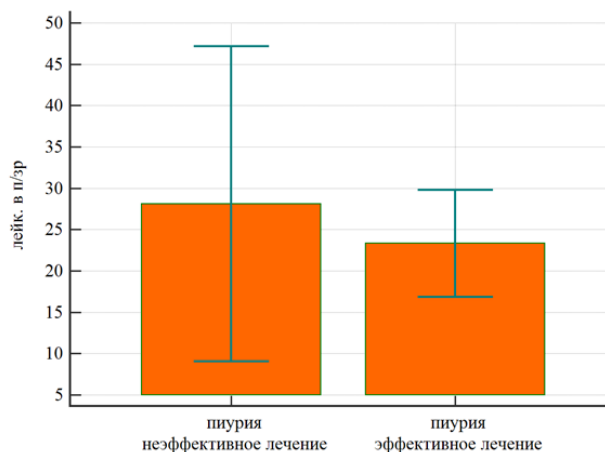


Рисунок 9 - Выраженность пиурии до начала лечения в группах эффективного и неэффективного лечения

Необходимо, однако, отметить, что у всех пациентов с осложненной инфекцией мочевых путей, до начала лечения была проведена эмпирическая антибактериальная терапия, коррегируемая, при необходимости на основании данных бактериологического исследования мочи.

Наиболее эффективным литолиз оказался при локализации конкрементов в лоханочно-мочеточниковом сегменте (100%), наименее – в верхней трети мочеточника (80%). Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

В таблице 3 обобщены данные об эффективности цитратной терапии в зависимости от локализации конкрементов у мужчин и женщин.

Таблица 3 – Эффективность цитратной терапии у мужчин и женщин в зависимости от локализации конкрементов, n

Локализация	Женщины			Мужчины			Отношение шансов (при 95 ДИ)
	эффект.	неэффект.	%	эффект.	неэффект.	%	
лоханочно-мочеточниковый сегмент	10	0	100	10	0	100	-
верхняя треть	12	2	85,7	16	5	76,5	1,9 (0,3-11,4)
средняя треть	2	1	66,7	9	1	90	0,2 (0,01-5,3)
нижняя треть	3	0	100	8	1	88,9	-
множественные	4	0	100	4	1	80	-
Всего:	31	3	91,2	47	8	85,5	1,76 (0,4-7,2)

Как видно из представленной таблицы, эффективность лечения у женщин превышала таковую у мужчин, не только в целом, но и при локализации камней в верхней, нижней трети и множественных конкрементах. Однако, различия не достигли статистической значимости даже после исключения из анализа пациентов с камнями средней трети мочеточника (ОШ=2,67, при

95 ДИ от 0,5 до 13,8). Вышеуказанные отличия, наиболее вероятно, связаны с более высокой приверженностью женщин к длительно проводимому лечению.

Распределение пациентов в группе эффективного и неэффективного лечения в зависимости от размеров конкрементов представлено в таблице 4 и на рисунке 10.

Таблица 4 – Сравнение размеров камней в группах эффективного и неэффективного лечения, мм

	Минимум	Максимум	М±м	Ме	Мо
эффективное	3	25	9,68±4,7	8,2	8
неэффективное	4,5	18	9,36±4,22	9	9
в целом	3	25	9,64±4,62	8,4	8

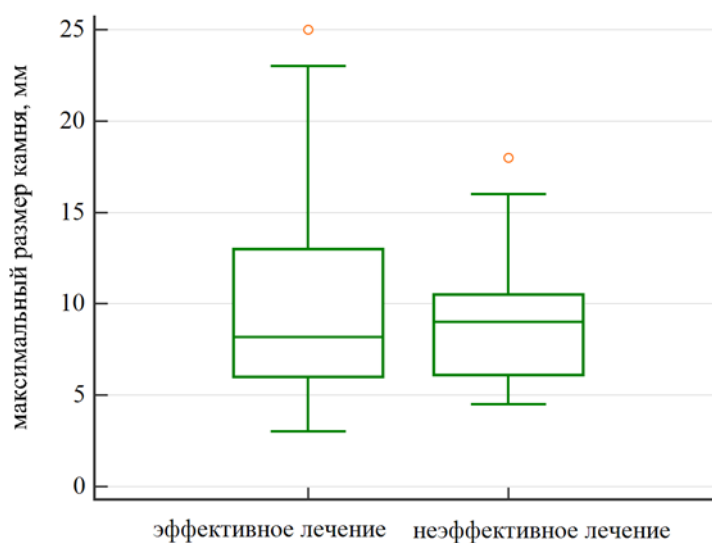


Рисунок 10 – Характеристика размеров конкрементов в группе эффективного и неэффективного лечения

На основании полученных данных статистически значимых различий в размерах конкрементов между группами эффективного и неэффективного лечения не выявлено ($U=428,5$, $p=0,99$).

При анализе в квартилях установлено, что наиболее эффективным лечение оказалось при размере конкрементов менее 6 мм (1 квартиль) (92,86%), наименее эффективным – при размере 8,4-11,9 мм (3 квартиль) (77,78%). Однако выявленные различия не достигли статистической значимости (ОШ=3,7, при 95 ДИ от 0,4 до 37,7).

Максимальная плотность конкрементов в группе эффективного лечения варьировала от +133 до +728 НУ ($+489,97 \pm 109,44$ НУ), в группе неэффективного – от +258 до +700 НУ ($+509,73 \pm 126,69$ НУ).

При сравнении выборок с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей статистически значимых различий в максимальной плотности конкрементов между группами эффективного и неэффективного лечения не выявлено ($U=382$, $p=0,56$; $t=-0,55$, $p=0,58$).

Наиболее эффективной цитратная терапия оказалась при плотности конкрементов +500 - +549 НУ (3 квартиль) – 90,91%, наименее эффективной – при плотности выше +550 НУ (4 квартиль) – 83,33%. Однако выявленные различия не достигли уровня статистической значимости (ОШ=2,0, при 95 ДИ от 0,33 до 12,2).

Группа эффективного лечения

После проведения статистического анализа, направленного на выявление возможных предикторов эффективности, в группе эффективного лечения с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена оценено влияние на длительность лечения таких параметров как возраст участников, выраженность исходной лейкоцитурии, размеры и плотность конкрементов.

При анализе выявлена статистически незначимая прямая корреляция между возрастом пациентов и длительностью лечения ($r_s=0,104$, при 95% ДИ от -0,122 to 0,319, $p=0,367$) (рисунок 11).

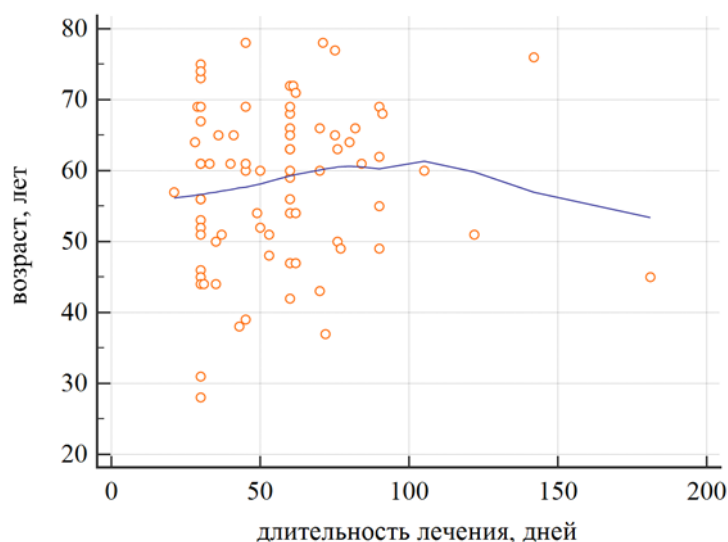


Рисунок 11 – Взаимосвязь между длительностью лечения и возрастом пациентов

Влияния выраженности исходной лейкоцитурии на длительность лечения не обнаружено ($r_s=0,02$, при 95% ДИ от -0,203 до 0,242, $p=0,86$).

Выявлена статистически незначимая прямая связь между размерами конкремента и длительностью цитратной терапии ($r_s=0,143$, при 95 ДИ от -0,0915 до 0,346, $p=0,2431$) (рисунок 12).

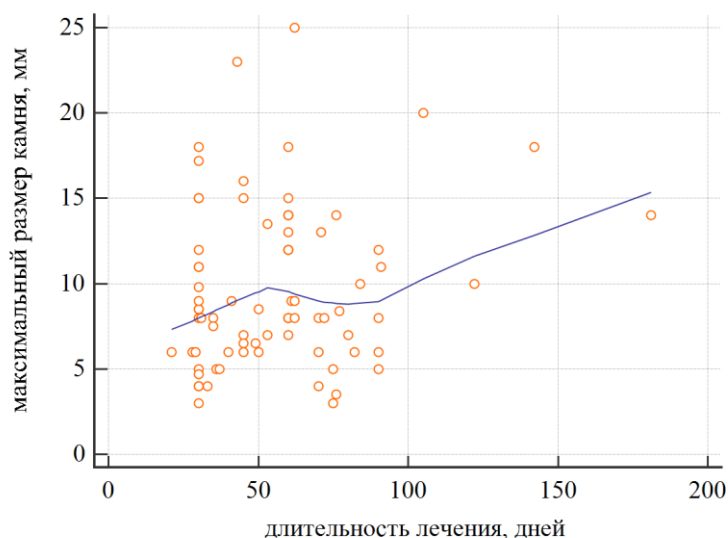


Рисунок 12 - Зависимость длительности лечения от размеров конкрементов

Выявлена также статистически недостоверная прямая связь между плотностью конкрементов и длительностью цитратной терапии ($r_s=0,0978$, при 95% ДИ от $-0,128$ до $0,313$, $p=0,3944$) (рисунок 13).

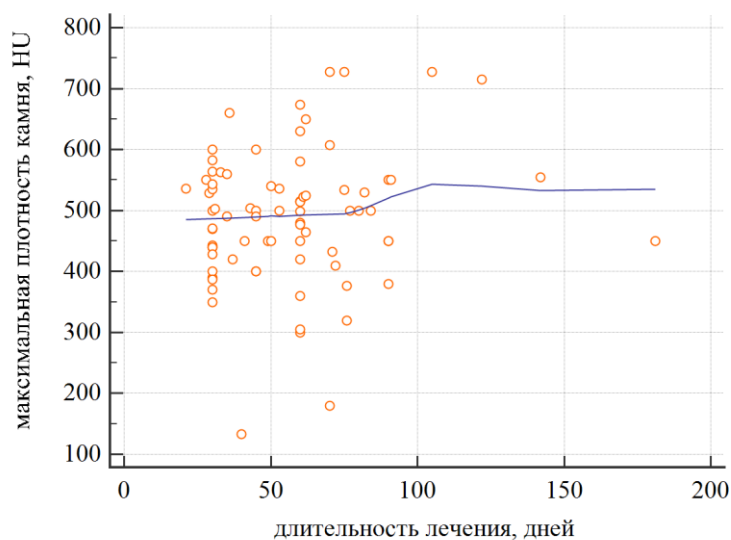


Рисунок 13 – Зависимость длительности лечения от максимальной плотности конкрементов

Однако при оценке влияния на длительность лечения коэффициента, рассчитанного как частное от деления плотности конкремента на его размер обнаружена статистически незначимая обратная связь между вышеуказанным параметром и длительностью цитратной терапии ($r_s=-0,0926$, при 95% ДИ от $-0,309$ до $0,133$, $p=0,4198$) (рисунок 14).

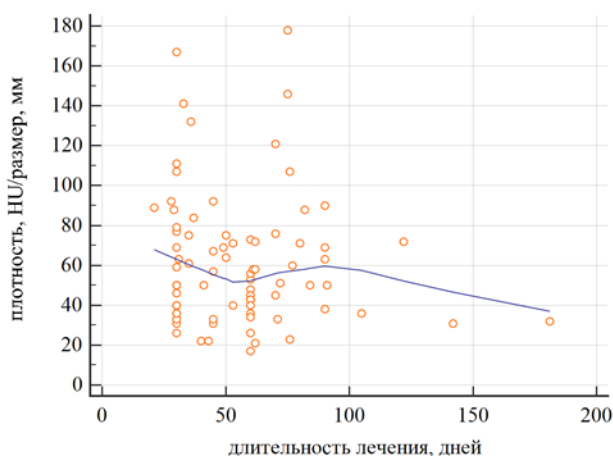


Рисунок 14 - Зависимость длительности лечения от коэффициента, рассчитанного как частное от деления плотности конкремента на его размер

Полученные данные свидетельствуют о том, что при рентгеннегативных камнях мочеточников размером от 3 до 25 мм плотностью от 133 до 728 НУ длительность цитратной терапии в большей степени зависит от размеров конкрементов, чем от их плотности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности цитратной терапии у пациентов в возрасте от 28 до 78 лет с рентгеннегативными камнями мочеточников размером от 3 до 25 мм плотностью от +133 до +728 НУ при ненарушенном/восстановленном при помощи стента оттоке мочи из почки при условии наличия у них исходно стойко кислой рН мочи (менее 6).

Растворения конкрементов удалось добиться в 78 (87,6%) из 89 клинических ситуаций. При этом в группе неэффективного лечения отсутствие динамики размеров конкрементов отмечено лишь у 4 пациентов (4,5%), в то время как у 5 участников размеры конкрементов уменьшились.

Ни один из пациентов не выбыл из исследования из-за развития побочных эффектов на фоне приема цитратных препаратов.

Длительность литолиза в группе эффективного лечения варьировала от 21 до 181 суток с медианой 56,5 и модой 30 суток.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что именно 30 дней является оптимальным сроком для первичной оценки эффективности проводимой цитратной терапии.

Необходимо также отметить, что при проведении рангового анализа в группе эффективного лечения выявлена статистически незначимая прямая связь между размерами и плотностью конкрементов и длительностью цитратной терапии. Однако при оценке влияния на

длительность лечения коэффициента, рассчитанного как частное от деления плотности конкремента на его размер, обнаружена статистически незначимая обратная связь между вышеуказанным параметром и длительностью литолиза.

Полученные данные свидетельствуют о том, что размеры конкремента в большей степени влияют на длительность лечения, чем его плотность.

Вышеуказанная корреляция может быть связана как с прямой взаимосвязью размеров конкремента и необходимой длительностью лечения, так и с субъективным мнением лечащих врачей, считающих, что при крупных конкрементах необходимо удлинить срок до первого контрольного обследования.

Также в группе эффективного лечения отмечена статистически незначимая положительная корреляция между длительностью приема препарата и возрастом пациентов. Этот факт может быть обусловлен меньшей приверженностью к лечению и трудностью подбора адекватной дозы препаратов пациентам преклонного и старческого возраста.

В целом влияния на эффективность лечения возраста пациентов не отмечено. Однако при разделении на квартили выявлено, что у пациентов в возрасте 68 лет и старше вероятность отсутствия эффекта от цитратной терапии статистически значимо выше, чем у участников другого возраста (ОШ=4,3, при 95 ДИ от 1,17 до 15,84), при этом эффективность лечения у женщин не меняется (92,9 при сравнении с 90%), в то время как у мужчин – статистически значимо снижается (44,4 при сравнении с 93,48%).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на когнитивно-мнестические нарушения, которые, как правило, характерны, для лиц пожилого и преклонного возраста, цитратная терапия может назначаться этой категории пациентов при условии их согласия четко придерживаться рекомендациям лечащего врача и контроле за эффективностью лечения. Статистически значимо более низкая эффективность цитратной терапии у мужчин в возрасте старше 68 лет, может быть обусловлена более низкой комплаентностью этой категории пациентов.

Выраженность лейкоцитурии до начала лечения также не оказывала влияние на его эффективность, однако необходимо отметить, что всем больным с инфекцией мочевых путей до начала цитратной терапии назначалась эмпирическая антибактериальная терапия, при необходимости проводилась ее коррекция с учетом данных бактериологического исследования мочи.

Обнаружено статистически незначимое прямое влияние на эффективность лечения следующих факторов:

- женский пол (ОШ=1,76, при 95 ДИ от 0,43 до 7,15);
- ИМТ ≥ 25 (ОШ=3, при 95% ДИ от 0,2 до 44,3);

- отсутствие сахарного диабета (ОШ=1,2, при 95% ДИ от 0,33 до 4,44).

По нашему мнению, более высокая эффективность лечения у женщин может быть связана с большей приверженностью их к длительному лечению по сравнению с мужчинами и более тщательным соблюдением рекомендованной схемы приема препаратов.

Более высокая эффективность лечения у пациентов с избыточной массой тела и страдающих ожирением позволяет рекомендовать цитратную терапию этой категории пациентов с высоким риском развития медицинских осложнений при хирургических вмешательствах.

Анализ группы неэффективного лечения позволил предположить, что причинами неэффективного лечения могут являться:

- необходимость прекращения цитратной терапии в виду неадекватного дренирования верхних мочевых путей;
- низкий комплаинс пациентов, бесконтрольное применение ими цитратных препаратов;
- наличие сопутствующих заболеваний, требующих неотложного лечения.

Высокая эффективность и безопасность цитратной терапии у пациентов, прошедших стандартное обследование, рекомендованное при МКБ, позволяет сделать вывод об отсутствии показаний к расширению перечня необходимых методов исследования у этой категории пациентов.

Показания к дренированию верхних мочевых путей, возникшие у 2-х из 4-х пациентов, лечение которым начато на фоне ненарушенного оттока мочи из почки, высокая эффективность лечения на фоне установленного стента, заставляют предположить, что предварительное дренирование верхних мочевых путей стентом является предпочтительным и показано всем больным с планируемой цитратной терапией по поводу уратных камней мочеточников.

ВЫВОДЫ

1. Цитратная терапия является высокоэффективным и безопасным методом лечения пациентов с уратными камнями мочеточников, сопоставимым по результатам с оперативными пособиями. Возраст и пол пациентов, индекс массы тела, наличие сахарного диабета, локализация, размеры и плотность конкрементов статистически значимо не влияют на эффективность лечения.

2. Литолитическая терапия может быть рекомендована большинству пациентов с рентгеннегативными камнями мочеточников плотностью менее 728 НУ и стойко кислой рН мочи (≤ 6) при ненарушенном или восстановленном при помощи мочеточникового стента оттоке мочи из почки.

3. Противопоказаниями к проведению ЦТ помимо прописанных в инструкции к препаратам являются:

- сопутствующие заболевания, требующие неотложного лечения, которое может влиять на эффективность проводимой ЦТ и/или требовать ее отмены;
- низкая приверженность пациентов предполагаемой схеме лечения.

4. Перед назначением цитратной терапии достаточно проведения стандартного обследования, рекомендованного при мочекаменной болезни, рН метрии мочи и КТ без контрастного усиления.

5. Перед началом цитратной терапии предварительное дренирование верхних мочевых путей стентом показано в следующих клинических ситуациях:

- нарушение оттока мочи из почки;
- риск развития постренальной анурии при единственной функционирующей почке, двусторонних камнях мочеточников;
- наличие у пациента осложненной инфекции мочевых путей;
- рецидивирующие почечные колики, свидетельствующие о преходящем нарушении оттока мочи по верхним мочевым путям;
- постоянное пребывание пациента в регионе, в котором недоступна экстренная урологическая помощь.

6. Минимальная длительность цитратной терапии – 1 мес, в случае необходимости лечение может быть пролонгировано до 6 мес.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В отсутствие гиперкальциемии и ХБП 4-5 стадии любому пациенту с рентгеннегативным камнем мочеточника при стойко кислой рН мочи в качестве высокоэффективного метода лечения может быть предложена цитратная терапия.

2. Перед началом необходимо обследование, направленное на выявление заболеваний, требующих неотложного лечения, которое может потребовать преждевременного прекращения цитратной терапии.

3. Эффективность лечения необходимо оценивать на основании данных КТ без контрастного усиления в сроки, не ранее 1 месяца с момента его начала.

4. В отсутствие признаков уменьшения размеров конкремента по данным КТ, выполненного в декретированные сроки, лечение необходимо прекратить.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Фролова Е.А.** Литолитическая терапия при уратных камнях мочеточника / Дзеранов Н. К., Рапопорт Л. М., Цариченко Д. Г., **Фролова Е. А.** // Фарматека. – 2011. – №. 20. – С. 74-76.
2. **Фролова Е.А.** Современные возможности растворения уратных камней мочеточника/ Аляев Ю. Г., Дзеранов Н. К., Рапопорт Л. М., Цариченко Д. Г., **Фролова Е. А.** // Клиническая нефрология. – 2012. – №. 4. – С. 63-65.
3. **Фролова Е.А.** Современная консервативная (цитратная) терапия при уратных камнях мочеточников/ Глыбочко П. В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Фролова Е.А. // **Урология.** – 2014. – №. 5. – С. 10-13. [**Scopus**]
4. **Фролова Е.А.** Пероральный литолиз уратных камней мочеточников: за и против / Саенко В. С., Фролова Е. А. // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2015. – Т. 10. – №. 3 (57) – С. 62-65. (**ВАК**)
5. **Фролова Е.А.** Роль литолитической терапии в лечении мочекаменной болезни/ Рапопорт Л. М., Цариченко Д.Г, Саенко В.С., Фролова Е.А. // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – №. 49. – С. 10-12.
6. **Фролова Е.А.** Возможности цитратной терапии в лечении пациентов с мочекаменной болезнью/ Рапопорт Л. М., Цариченко Д.Г, Саенко В.С., Фролова Е.А. //Фарматека. S. – 2016. – Т. 1. – С. 40-43.
7. Фролова Е. А., Цариченко Д.Г., Саенко В.С., Рапопорт Л.М. Уратный нефролитиаз - патогенез и возможности консервативного лечения // **Урология.** – 2018. – №. 5. – С. 146-152. [**Scopus**]
8. **Фролова Е.А.** Цитратная терапия - высокоэффективная альтернатива хирургическому лечению у пациентов с мочекислыми камнями мочеточников/ Фролова Е. А., Цариченко Д.Г., Саенко В.С., Рапопорт Л.М. // **Вопросы урологии и андрологии.** – 2018. – Т. 6. – №. 4. – С. 50-55. (**ВАК**)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

r_s - коэффициент ранговой корреляции Спирмана

t – критерий Стьюдента

p – уровень значимости

U – критерий Манна-Уитни

HU - единица Хаунсфилда

ДИ – доверительный интервал

ДЛТ – дистанционная литотрипсия

ИМТ – индекс массы тела

КЛТ – контактная литотрипсия

МКБ – мочекаменная болезнь

МК – мочева кислота

МКК – мочекислые камни

МП – мочевые пути

ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет

КТ – компьютерная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

УН – уратный нефролитиаз

ЦТ – цитратная терапия