

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Фролова Екатерина Анатольевна

**Цитратная терапия уратных камней мочеточников**

14.01.23 – Урология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Цариченко Дмитрий Георгиевич

Москва – 2021

**Оглавление**

Введение .....	4
Глава 1. Обзор литературы .....	11
1.1 Эпидемиология МКБ.....	11
1.2 Экономические аспекты лечения МКБ .....	13
1.3 Классификация конкрементов.....	14
1.4 Диагностика камней мочеточников.....	16
1.5 Общие принципы лечения пациентов с камнями мочеточников.....	17
1.6 Эпидемиология уратного нефролитиаза .....	23
1.7 Этиология и патогенез уратного нефролитиаза .....	25
1.8 Диагностика и лечение пациентов с уратным нефролитиазом.....	34
Глава 2. Общая характеристика клинических наблюдений, методов диагностики и лечения .....	43
2.1 Дизайн исследования .....	43
2.2 Методы исследования .....	46
2.3 Характеристика обследованных пациентов .....	50
2.4 Общие принципы лечения .....	58
2.5 Принципы проведения цитратной терапии.....	60
Глава 3. Результаты цитратной терапии у пациентов с уратными камнями мочеточников .....	63
3.1 Сравнение групп эффективного и неэффективного лечения.....	63
3.2 Группа эффективного лечения .....	74
3.3 Группа неэффективного лечения .....	76
3.4 Клинические примеры .....	81
Глава 4. Заключение .....	90
Выводы .....	93
Практические рекомендации .....	95
Список сокращений и условных обозначений .....	96
Список литературы.....	97

Список иллюстративного материала .....	109
Приложение 1. Химический состав конкрементов .....	113
Приложение 2. Шкала тяжести послеоперационных осложнений Clavien-Dindo.....	114
Приложение 3. Шкала оценки физического состояния пациентов Американского общества анестезиологов (ASA).....	115
Приложение 4. Индекс коморбидности Charlson.....	116

## Введение

### Актуальность работы

Мочекаменная болезнь (МКБ, нефролитиаз, уролитиаз) - повсеместно встречающееся хроническое заболевание, распространенность которого в странах Азии составляет 1-5%, Европы - 5-9%, Северной Америки - 7-13% [114].

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 [2, 11, 14].

По данным С. Fisang et al. в 2006 году в урологических центрах Германии диагноз МКБ уступал по частоте встречаемости лишь заболеваниям простаты [61].

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 [48].

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 [69].

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 [48, 72, 78].

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 [48, 78, 110].

Отмечено также статистически значимое увеличение частоты встречаемости уратных камней до 17-52% при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете и подагре [49, 50, 83, 84].

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 [89, 93, 119].

«Золотым» стандартом хирургического лечения камней мочеточников считается ретроградная контактная и дистанционная литотрипсия. Реже, при «больших» камнях верхней трети мочеточника, рекомендована чрескожная уретеролитотрипсия [31, 80, 89, 93, 99, 119].

Учитывая малоинвазивность современных оперативных пособий, применяемых при МКБ, риск интра- и послеоперационных осложнений при их выполнении не высок [51, 99].

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 [55, 68, 70, 102].

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 [122].

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 [16, 104, 120] и в настоящее время может рассматриваться как основной метод лечения.

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

Так J.S.Rodman et al. сообщил о растворении рентггенегативных конкрементов, диагностированных при экскреторной урографии у 3 пациентов [104].

Н.К. Дзеранов и др. проводил литолитическую терапию в течение 1-2 мес 19 пациентам. Растворения конкрементов удалось добиться у 12 (63,16%) [6]. Продолжение данного исследования и увеличение числа пациентов до 35 привело к повышению числа пациентов, у которых удалось добиться растворения конкрементов до 25 (72%) [4].

С.Н. Калинина и др. назначила Блемарен 24 пациентам с уратными камнями мочеточников [8]. Через 1 мес от начала лечения растворение конкрементов достигнуто у 14 (58,3%) пациентов. В данном исследовании применялась

стандартная дозировка Блемарена у всех пациентов, длительность лечения ограничена 1 мес.

А.Р. Каратаев и др. [9] сообщает о проведении литолитической монотерапии рентгеннегативных камней мочеточника всего лишь у 2-х пациентов, данные о ее эффективности не предоставлены.

### **Цели и задачи исследования**

Целью данного исследования является улучшение результатов лечения пациентов, страдающих уратными камнями мочеточников.

Для достижения поставленной цели представляется целесообразным решение следующих задач:

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 диагностированным рентгеннегативным камнем/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

результат 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.

### **Практическая значимость**

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

### **Внедрение в практику**

Цитратная терапия стандартно применяется в лечении пациентов с уратными камнями мочеточников, обратившихся за медицинской помощью в лечебно-диагностическое и урологические отделения Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, в случае ненарушенного или восстановленного при помощи мочеточникового стента оттока мочи из почки.

### **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.

### **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.

**Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.23 – Урология. Урология – область науки, занимающаяся методами диагностики, лечения и профилактики заболеваний мочеполовой системы, за исключением заболеваний, передающихся половым путём. Область исследования диссертации соответствует пункту №3 (экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику).

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1 Эпидемиология МКБ

Мочекаменная болезнь характеризуется образованием одного или нескольких камней в почках и/или других отделах мочевых путях. Это полиэтиологическое заболевание известно с древнейших времен.

Камень, найденный в мочевом пузыре мумии мальчика, предположительно жившего более 7000 лет назад, по мнению большинства авторов, является первым документально подтвержденным случаем МКБ [121].

В США, согласно результатам National Health and Nutrition Examination Survey, в 2012 году распространенность нефролитиаза достигла 10,6% у мужчин и 7,1% у женщин [110].

S. Sakamoto et al. в своей публикации сообщает, что заболеваемость МКБ в Японии в 2015 году составила 137,9 человек на 100 000 населения [106].

По данным D. Prezioso et al распространенность уролитиаза в Италии в 2012 году составила 4,14% (4,53% - у мужчин и 3,78% - у женщин) [100].

Статистические данные министерства здравоохранения Российской Федерации свидетельствуют о том, что абсолютное число пациентов с МКБ, зарегистрированных в России в 2017 году, составило 883 223 человек, число больных, зарегистрированных на 100 000 всего населения, – 601,6 человек [13]. Аналогичные показатели заболеваемости составили 210 276 и 143,2 человека. С учетом обобщенных показателей заболеваемости/распространенности можно сделать вывод, что в 2017 году на долю МКБ пришлось 3,19/5,19% всех случаев заболеваний мочеполовой системы.

Практически все исследователи отмечают постоянный прирост распространенности и заболеваемости МКБ во всем мире на протяжении последних 60 лет.

При сравнении со статистическими данными за 2009-2010 годы становится очевидным, что с 2009 по 2017 год в России отмечено увеличение общего числа

пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом МКБ на 7%, в то время как заболеваемость на 100 000 населения возросла на 3,4%. Прирост распространенности уролитиаза за этот же период времени составил 19,7 и 15,7% при подсчете абсолютного числа пациентов и числа пациентов на 100 000 населения соответственно [12, 13].

Число пациентов с впервые в жизни диагностированным камнем верхних мочевых путей на 100 000 населения в Японии с 1965 по 2005 гг увеличилось на 111% (103% - у мужчин и 121% у женщин) [124, 125].

Учитывая вышеуказанные данные и результаты исследования К. Stamatelou et al., распространенность МКБ в США с 1994 по 2012 год увеличилась на 73% у женщин и 68% у мужчин [110, 115].

Наиболее вероятной причиной постоянного роста распространенности МКБ во всем мире является повышение частоты встречаемости различных расстройств метаболизма, сопровождающихся повышенным риском развития нефролитиаза, МКБ, обусловленное увеличением продолжительности и изменением образа жизни. Немаловажное место отводится высокобелковой диете с чрезмерным употреблением натрия, характерной для подавляющего большинства высокоиндустриализированных стран и снижению количества употребляемой «чистой» жидкости [2, 18, 114, 124, 125].

Другой причиной существенного прироста распространенности МКБ может быть более частое обнаружение бессимптомных камней при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ), которые на сегодняшний день являются «рутинными» методами обследования при большом числе «неурологических» заболеваний и обладают высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике уролитиаза у пациентов с невыраженными клиническими проявлениями [35, 67].

Очевидно, что повышение заболеваемости/распространенности МКБ привело и к повышению частоты обращаемости в медицинские учреждения с этим диагнозом. Так, по данным Fwu et al., в США с 1992-1994 по 2007-2009 годы

число посещений отделений неотложной помощи по поводу МКБ возросло со 178 до 340 человек на 100 000 населения в год (91%) [62].

Уролитиаз является хроническим заболеванием с рецидивирующим течением. Так А. Trinchieri et al. по данным анкетирования пациентов выявил, что из 195 у 52 (27%) в среднем через  $7,5 \pm 5,9$  лет возник клинически проявляющийся рецидив, а из 36 человек без клинических проявлений при УЗИ у 5 (14%) были выявлены конкременты 5 мм [117]. А. Hesse et al., опросив 355 человек, страдающих МКБ, выявил, что более чем, у 40% пациентов, отмечалось рецидивирующее течение заболевания, при этом у 10,1% респондентов рецидивы возникали пять и более раз [67]. C-W. Fwu et al., проанализировав данные National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008 гг, выявил что 22,4% участников, страдающих МКБ, сообщило о трех и более рецидивах, а 13,7% - о четырех и более рецидивах [62].

## **1.2 Экономические аспекты лечения МКБ**

Экономические аспекты, затрагивающие проблемы, связанные с МКБ, подробно отражены в обзоре научной литературы, проведенном N. Canvasser et al. [40]. Автор отмечает, что практически невозможно оценить общий экономический ущерб, наносимый МКБ, так как существуют как прямые затраты, связанные непосредственно с лечением пациентов (диагностические процедуры, лечение и т.д.), так и не прямые расходы, которые опосредованно связаны с лечением и трудно прогнозируемы (административные расходы, покупка и обслуживание оборудования, снижение трудоспособности пациентов и т.д.)

Результаты исследования M. Pearl et al. позволили выявить, что в 2000 году в США на 100 000 населения пришлось 226 обращений в отделения неотложной помощи в связи с впервые в жизни диагностированной МКБ, что обошлось в 490 000 000 \$; частота госпитализаций по поводу камней верхних мочевых путей составила 62 случая на 100 0000 населения, общие затраты на стационарное

лечение – 971 700 000\$; суммарные затраты на лечение пациентов с МКБ – 2 067 400 000 \$ [92].

P. Chandhoke et al. в своем исследовании, посвященном анализу стоимости стационарного лечения клинически проявляющихся камней верхних мочевых путей, на основании данных, полученных из 10 различных стран, выявил, что цена контактной литотрипсии (КЛТ) варьирует от 205 до 8 108 \$, дистанционно литотрипсии (ДЛТ) – от 360 до 9 924 \$, средняя стоимость лечения – от 144 до 6355 \$ [42].

Y. Lotan et al. на основании систематического обзора англоязычной литературы установил, что стационарное лечение пациентов с камнями мочеточников, включающее КЛТ, в среднем стоит 2644,5 \$, ДЛТ – 4225,4 \$ [79].

Рост заболеваемости и распространенности МКБ, характеризующейся хроническим рецидивирующим течением, финансовые затраты, необходимые для лечения этой категории пациентов, заставляют искать новые подходы в лечении пациентов, страдающих этим заболеванием.

### **1.3 Классификация конкрементов**

К настоящему моменту времени во всем мире принята следующая этиопатогенетическая классификация мочевых камней [119]:

1. Неинфекционные:
  - a. кальций оксалатные (моногидрат оксалата кальция, дигидрат оксалата кальция);
  - b. кальция фосфатные;
  - c. мочекислые (мочевая кислота и дигидрат мочевой кислоты).
2. Инфекционные:
  - a. карбонатитные;
  - b. струвитные;
  - c. состоящие из урата аммония.
3. Генетически детерминированные:

- a. цистиновые;
- b. ксантиновые;
- c. 2-8-дигидроксиадениновые.

#### 4. Лекарственные.

В приложении 1 представлена химическая классификация большинства известных на сегодняшний день мочевых конкрементов.

Согласно историческим традициям в России на протяжении длительного времени для обозначения мочевых конкрементов, состоящих из мочевой кислоты (МК и дигидрат МК) и ее солей (урат аммония, кислый урат натрия моногидрат) используется термин уратный нефролитиаз (УН).

Однако патогенез возникновения камней, состоящих из урата аммония и кислого урата натрия моногидрата, существенно отличается от патогенеза развития мочекислых камней (МКК), включающих в свой состав мочевую кислоту/дигидрат мочевой кислоты. Кроме того, частота встречаемости конкрементов данного химического состава крайне низка.

Так, J. Asplin et al. при анализе 1 642 камней, выполненном в Висконсинском Университете, США, выявил, что только 2 из них включали в свой состав кислый урат натрия моногидрат: один – 85%, еще один – 3%. Проанализировав данные других наиболее крупных исследований, проводивших изучение химического состава мочевых конкрементов, авторы выявили, что из 45 956 конкрементов, лишь 25 (0,05%) включали в свой состав более 50% кислого урата натрия, а 115 (0,2%) - менее 50% этого химического соединения [30].

Н. Kuruma et al. при анализе фрагментов 8 664 конкрементов, отошедших после ДЛТ или извлеченных при эндоскопических вмешательствах, выполненных в Японии с 1992 по 2001 год, лишь в 33 случаях (0,38%) у 29 пациентов выявил содержание в их составе урата аммония, при этом только 13 конкрементов (0,15%) у 10 больных состояли практически полностью из этого вещества (более 95%), в то время как 20 фрагментов (0,23%) у 19 человек – включали в свой состав урат аммония [74].

V. Pichette et al., выполнивший кристаллографический анализ 1 396 конкрементов, сообщили, что лишь 43 из них (3,1%) у 37 пациентов, включали в свой состав урат аммония [95]. Лишь в 3 случаях (0,2%) – камни преимущественно состояли из урата аммония (50, 55 и 68%). Более чем в 2/3 случаев данное вещество входило в состав камней в минимальном объеме (менее 10% состава камня).

Основными факторами, предрасполагающими к возникновению мочевых камней, включающих в свой состав урат аммония, являются инфекция мочевых путей, воспалительные заболевания кишечника, наличие илеостомы или злоупотреблением слабительными [116, 119]. В то же время в ряде развивающихся стран существуют районы, эндемичные к образованию в мочевом пузыре у детей камней, состоящих из урата аммония [113].

Предпосылками к образованию конкрементов, включающих в свой состав кислый урат натрия моногидрат, является гиперурикемия и гипернатриурия у пациентов с щелочной мочой, как правило, при избыточном потреблении натрия на фоне применения диуретиков [41].

Учитывая сложившуюся традицию и клиническую незначимость камней, состоящих из солей МК, в данной работе под понятием уратные подразумеваются только камни, состоящие из МК и дигидрата МК.

#### **1.4 Диагностика камней мочеточников**

Обследование пациентов с подозрением на МКБ, начинается со сбора анамнеза и физикального обследования.

Пациенты с камнями мочеточников могут предъявлять жалобы на боль в пояснице, рвоту и повышение температуры тела, однако в ряде случаев клинические проявления заболевания отсутствуют [119].

При подозрении на МКБ в качестве первого визуализирующего метода обследования используется УЗИ – метод, который позволяет выявить камни, локализующиеся в чашечках, лоханке, лоханочно-мочеточниковом сегменте

интрамуральном отделе мочеточника, а также, в ряде случаев, в мочеточнике при расширении верхних мочевых путей на стороне поражения. Чувствительность ультразвукового исследования при камнях мочеточников составляет 45%, специфичность – 94% [101].

Чувствительность обзорной рентгенографии органов мочевой системы в диагностике камней мочеточников варьирует от 46% (при камнях менее 3 мм) до 86% (при камнях более 3 мм или их локализации в средней трети мочеточника) [63].

В настоящее время при подозрении на камень мочеточника и/или у пациентов с острой болью в верхнепоясничной области в качестве стандартного диагностического исследования рассматривается КТ без контрастного усиления [119].

### **1.5 Общие принципы лечения пациентов с камнями мочеточников**

Современная медицина располагает большим спектром консервативных, оперативных и комбинированных методов лечения пациентов, страдающих МКБ.

На выбор метода лечения при камнях мочеточников влияют многочисленные факторы, которые можно условно разделить на 4 группы:

- клинические:
  - имеющиеся проявления;
  - выраженность и длительность нарушения оттока мочи из почки;
  - наличие инфекционных осложнений;
  - сопутствующие заболевания и состояния (ожирение, коагулопатия/прием антикоагулянтов, беременность);
  - информированный выбор пациента;
- связанные с камнем:
  - локализация;
  - размеры;
  - химический состав;

- анатомические:
  - аномалии количества и расположения почек;
  - стриктура мочеточника;
- технические:
  - стоимость лечения;
  - наличие оборудования и специалистов.

В 2007 году на основании систематического обзора имеющейся англоязычной литературы интернациональной группой специалистов разработаны клинические рекомендации по лечению пациентов с камнями мочеточников, одобренные Европейским и Американским обществами урологов [99].

Согласно данным рекомендациям все методы лечения разделены на 3 группы:

1. динамическое наблюдение и консервативная терапия;
2. ДЛТ и КЛТ;
3. открытая и лапароскопическая уретеролитотомия, чрескожная уретеролитотрипсия.

При недавно диагностированном камне мочеточника и его размерах менее 10 мм с хорошо контролируемыми клиническими проявлениями в качестве терапии 1 линии рекомендовано динамическое наблюдение с возможной литокинетической терапией.

Приходящее или постоянное нарушение оттока мочи из почки, отсутствие динамики продвижения конкремента и плохо купируемые/рецидивирующие почечные колики являются показаниями к оперативному лечению.

ДЛТ и КЛТ рассматривается как приоритетно выполняемые операции.

Актуальные на сегодняшний день клинические рекомендации Американского [29] и Европейского [119] обществ урологов существенно не отличаются от вышеперечисленных.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о безопасности и высокой эффективности применяемых в настоящее время малоинвазивных хирургических вмешательств.

В клинических рекомендациях G. Preminger et al. [99] на основании анализа результатов многочисленных рандомизированных клинических испытаний приводятся следующие данные по сравнительной эффективности и безопасности ДЛТ и КЛТ:

1. при конкрементах верхней трети мочеточника в целом частота полного избавления от них при ДЛТ и КЛТ не отличается (медиана 82 и 81% соответственно), хотя при камнях <10 мм преобладает эффективность ДЛТ (медиана – 90 и 80% соответственно), в то время как при камнях >10 мм – более эффективна КЛТ (68 и 79%);

2. при камнях средней трети мочеточника независимо от размеров эффективность КЛТ превосходит эффективность ДЛТ: частота полного избавления от конкрементов (медиана) в целом составляет 86 и 73%, для камней <10 мм – 91 и 84%, для камней >10 мм – 78 и 76% соответственно;

3. при камнях нижней трети мочеточника КЛТ более эффективно чем ДЛТ (94 и 74%, 97 и 86% и 93 и 74%, при сравнении медиан во всей выборке, для камней < 10 мм и >10 мм соответственно);

4. частота осложнений после ДЛТ/КЛТ представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Частота осложнений после выполнения ДЛТ и КЛТ в зависимости от локализации конкремента, % (Ме при 95 ДИ)

Осложнение	ДЛТ			КЛТ		
	верхняя треть	средняя треть	нижняя треть	верхняя треть	средняя треть	нижняя треть
сепсис	3 (2-4)	5 (0-20)	3 (2-5)	4 (2-6)	4 (1-11)	2 (1-4)
каменная дорожка	5 (2-10)	8 (2-20)	4 (0-17)	0 (0-2)	-	-
стриктура	2 (0-8)	1 (0-6)	0 (0-1)	2 (1-5)	4 (2-7)	1 (1-2)
повреждение мочеточника	2 (0-8)	-	1 (0-5)	6 (3-9)	6 (3-8)	3 (3-4)
инфекция МП	4 (2-7)	6 (1-16)	4 (1-12)	4 (1-8)	2 (0-7)	4 (2-7)

В 2014 году J. De la Rosette et al. оценил результаты 11 885 КЛТ по поводу камней почек и мочеточников, выполненных в 114 медицинских центрах 32 стран [51]. Частота полного избавления от камней варьировала от 81 до 97% в зависимости от локализации (верхняя, средняя и нижняя треть мочеточника) и размеров камня (<10 и >10 мм). Наиболее эффективна КЛТ оказалась при камнях <10 мм, локализующихся в нижней трети мочеточника. Подавляющему числу пациентов не понадобилось повторных вмешательств (89,4%). Отмечена низкая частота послеоперационных осложнений (3,5%), наиболее частым из которых была лихорадка (1,8%).

Большинство осложнений относилось к I-II степени по шкале Clavien-Dindo [53] (см. приложение 2) - 328 пациента (2,8%), у 61 человека (0,5%) осложнения были отнесены к III степени, у 14 (0,1%) – к IV и лишь у 5 пациентов развились осложнения V степени, причиной смерти послужили сепсис, тромбоэмболия лёгочной артерии, острая сердечно-сосудистая и полиорганная недостаточность.

Несмотря на доказанную эффективность и безопасность применяемых в настоящее время оперативных вмешательств, в большинстве из проведённых исследований, оценивающих безопасность хирургических методов лечения, отсутствует анализ частоты осложнений в зависимости от возраста пациента и его соматического статуса, преимущественный акцент делается на «хирургических» осложнениях, непосредственно связанных с методикой их выполнения.

Так, в исследовании, проведенное J. De la Rosette et al. [51] в основном были включены пациенты моложе 70 лет (91%), подавляющее их число (84,2%) имели I-II класс физического состояния согласно классификации ASA [27] (см. приложение 3).

В то же время в исследовании S. Prattley et al. при анализе результатов 121 КЛТ, выполненных 110 пациентам в возрасте 70-91 лет, частота послеоперационных осложнений составила 9% (11 случаев), 10 из них были отнесены к I-II степени по шкале Clavien-Dindo [98]. Обзор литературы, проведенный авторами данного исследования, выявил 5 исследований, изучавших

безопасность КЛТ у лиц в возрасте старше 60 лет. Частота послеоперационных осложнений в этих исследованиях варьировала от 7,1 до 13,5%.

G. Janetschek et al. на основании результатов проведенного ими исследования сообщают, что выполнение ДЛТ у лиц старше 60 лет в отличие от более молодых пациентов может способствовать повышению индекса резистентности в сосудах почки на стороне поражения и развитию артериальной гипертонии [68].

N. Dhar et al., проанализировав результаты 415 ДЛТ, выявил, что вероятность развития субкапсулярной или перенефральной гематомы статистически значимо повышается с возрастом пациента (при увеличении возраста на 10 лет, вероятность гематомы повышается в 1,67 раз) [55].

H. Karakaş et al., изучая вероятность развития интра- и послеоперационных осложнений после чрескожных пособий, выявил что, что класс физического состояния по шкале ASA статистически значимо связан с вероятностью развития интра- (5,5, 8,6 и 22% при сравнении пациентов I, II и III класса по ASA) и не влияет на частоту развития послеоперационных осложнений, оцененных по шкале Clavien-Dindo (14,7, 8,6 и 15,9% соответственно) [70].

E. Kisa et al., также изучал вероятность развития интра- и послеоперационных осложнений при чрескожных пособиях в зависимости от балла оценки физического статуса ASA и возраста пациентов [71]. Статистически значимых различий ни от балла ASA, ни от возраста в данном исследовании выявлено не было.

T. Anagnostou et al. оценивая эффективность и безопасность чрескожных вмешательств, выполненных по поводу МКБ, при сравнении двух возрастных групп (17-69 и 70-90 лет) также не выявили различий, достигающих статистической значимости, по частоте развития осложнений, однако основной упор в данном исследовании был сделан на осложнениях, связанных непосредственно с операцией (кровотечение, перфорация верхних мочевых путей и прилежащих органов и т.д.) [26].

I. Buldu et al. проанализировал частоту развития осложнений после чрескожных пособий, тяжесть которых оценивалась на основании шкалы Clavien-Dindo, у пациентов в возрасте 18-59 и 60-89 лет [36]. Несмотря на статистически значимые различия в частоте сопутствующих соматических заболеваний между группами (52,1 и 88% соответственно,  $p = 0,000$ ) и в классе физического состояния согласно классификации ASA статистически значимых различий в частоте как незначительных (1,2 степень по шкале Clavien-Dindo), так и серьезных (3А, 3Б по шкале Clavien-Dindo) осложнений отсутствовала (11,1 и 15,2%; 6,6 и 4%,  $p = 0,146$ ). Данные о частоте осложнений IV-V степени или их отсутствии в статье не приводятся.

В. Resorlu et al. в своем исследовании оценил влияние индекса коморбидности Charlson [43], рассчитываемого путём сложения баллов, представленных в приложении 4, у пациентов пожилого возраста (>60 лет) на частоту развития осложнений после чрескожных пособий [99]. Все осложнения были разделены на хирургические (кровотечение, лихорадка, подтекание мочи по свищевому ходу, сепсис, пневмо- и гидроторакс, повреждение кишечника) и медицинские (тромбоэмболия легочной артерии, нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром, гипертонический криз, аритмия, желудочно-кишечное кровотечение). При сравнении пациентов с неотягощённым соматическим фоном и имеющих высокий балл Charlson ( $\geq 2$ ) выявлено статистически значимое повышение вероятности кровотечения, требующего гемотрансфузии (с 7,6 до 23,2%) и развития медицинских осложнений (7,6 и 28,6%).

L. Whitehurst et al., проведя систематический обзор статей, опубликованных на английском языке с 1999 по 2017 год, сообщает о том, что по результатам многих исследований большое число сопутствующих заболеваний и ожирения являются статистически значимыми факторами риска смертельных исходов, связанных с МКБ. Однако приведённые данные не позволяют оценить влияния данных факторов на вероятность смертельных осложнений в зависимости от

выбранной тактики лечения в связи с отсутствием сведений о процентных отношениях к общему числу пациентов, включенных в исследование [122].

### **1.6 Эпидемиология уратного нефролитиаза**

Доля УН в структуре МКБ широко варьирует в зависимости от географического положения и национальной принадлежности пациентов.

По данным М. Ansari et al. вклад уратных конкрементов в структуру МКБ в Индии не превышает 0,95% [28], в то же время по данным А. Portis et al. вероятность МКК среди представителей этнической группы Хмонг, эмигрировавших в США, достигает 50% [97].

Результаты исследования М. Daudon et al. показали, что во Франции на долю уратных камней приходится 9,9% всех случаев МКБ у мужчин и 6,1% - у женщин [48].

Данные J. Lieske et al. свидетельствуют о том, что в США при анализе 43 543 конкрементов 3 611 (8,3%) состояли из МК, при этом данный вид камней встречались практически в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин (10,3 и 5,5% соответственно) [78].

Т. Knoll et al., проведя анализ 224 085 мочевых камней, выявил, что в Германии конкременты, содержащие МК встречаются у 11,7% мужчин и 7% женщин [72].

С. Голованов и др., проведя анализ 1 719 камней, установил, что в 1990-2000 гг, на долю МКК в России пришлось 15,1% конкрементов [5].

Большинство исследователей при сравнительном анализе не выявили существенного изменения процента уратных камней в структуре МКБ на протяжении последних лет. Так С. Голованов и др. при сравнении данных 1985-1989 и 1990-2000 гг не отметил прироста доли данного вида конкрементов в России [5]. S. Sakamoto et al. так же не обнаружил существенного изменения частоты встречаемости камней, состоящих из МК и ее солей в Японии с 1965 по 2015 год [106]. Т. Knoll et al. выявил, что с 1977 по 2006 гг в Германии

распространенность МКК среди мужчин статистически незначимо уменьшилась (с 13 до 11%) и не изменилась у женщин [72]. В то же время W. Wu et al. сообщает о статистически значимом приросте частоты встречаемости УН в Китае при сравнении временных промежутков с 2003 по 2007 и с 2008 по 2012 гг (3,83 и 6,94%,  $p < 0,01$ ) [123].

Еще в 1980 году Robertson et al. сообщил, что мочекислые камни чаще встречаются в возрасте старше 60 лет, в то время как пик распространенности кальциевых приходится на возраст 40-50 лет [103]. В дальнейшем было выявлено, что частота встречаемости МК в составе мочевых камней прямо пропорциональна возрасту пациентов. Так, J. Lieske et al. в своем исследовании выявили, что у пациентов в возрасте старше 90 лет, страдающих МКБ, процент МКК превышает 20% независимо от пола и достигает частоты встречаемости оксалатных конкрементов [78]. M. Daudon et al., проанализировавший химический состав 27 980 конкрементов, выявил, что доля мочекислых камней достигает 40% у мужчин в возрасте старше 80 лет, составляет 29,4% в возрасте 70-79 лет, снижается до 20,3% в возрасте 60-69 лет, 11,6% - в возрасте 50-59 лет и не превышает 2% у пациентов моложе 30 лет. У женщин также отмечается прирост встречаемости МКК от 0% в возрасте 10-19 лет до 27,3% у пациенток старше 90 лет [48].

В другом своем исследовании M. Daudon et al. установил четкую взаимосвязь между частотой встречаемости МКК и избыточной массой тела [50]. Выявлено, что частота встречаемости МКК статистически значимо повышается как у женщин, так и у мужчин при сравнении пациентов с нормальным индексом массы тела (ИМТ) ( $< 25 \text{ кг/м}^2$ ), избыточным весом и лиц, страдающих ожирением ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ): у женщин с 6,1 до 12,7 и 17,1% ( $p = 0,003$ ), у мужчин - с 7,1 до 11,3 и 28,7% ( $p < 0,0001$ ), соответственно.

На основании результатов этих исследований авторы сделали вывод о том, что возраст и ИМТ независимо друг от друга статистически значимо влияют на частоту развития МКК. При этом у пациентов в возрасте старше 60 риск их

возникновения повышается прямо пропорционально возрасту, в то время как у более молодых пациентов частота встречаемости УН в большей степени зависит от ИМТ.

При сахарном диабете (СД) 2 типа и подагре также отмечается статически значимое повышение частоты встречаемости МКК. Так, по данным Lieske et al., наличие у пациента СД 2 повышает у него вероятность именно МКК с 6 до 29% ( $p = 0,016$ ). В тоже время, у пациентов, страдающих УН, отмечается более высокая распространенность СД 2 типа (40% по сравнению с 9% у пациентов с мочевыми конкрементами другой химической структуры и 7% в контрольной группе) [77]. По данным Ch. Pak et al. МКК были выявлены в 33,9% случаев МКБ у пациентов, страдающих СД 2 типа, по сравнению с 6,2% у лиц без СД ( $p < 0,001$ ) [91]. G. Marchini et al. выявил, что вероятность камней, состоящих исключительно из МК, при подагре повышается с 22,3 до 52,2% ( $p < 0,001$ ) [84].

Более высокая распространенность уратных конкрементов у пациентов пожилого возраста и/или страдающих тяжелыми сопутствующими заболеваниями обуславливают актуальность поиска новых подходов лечения этой категории пациентов.

### **1.7 Этиология и патогенез уратного нефролитиаза**

Мочевая кислота, являющаяся у человека конечным продуктом катаболизма пуриновых нуклеотидов, – это гетероциклическое соединение с химической формулой  $C_5H_4N_4O_3$ .

В 1776-1780 гг шведский химик Карл Вильгельм Шееле впервые обнаружил МК в составе мочевых камней, назвал ее “каменной кислотой” и описал в своей статье «*Examen chemicum calculi urinarum*» [46, 85, 86, 121].

Несколько позднее французские ученые Антуан Франсуа де Фуркруа и Луи Николя Воклен, изучив более 600 мочевых камней, извлеченных из людей и животных, выявили, что все они в той или иной концентрации включают в свой состав вещество, ранее описанное Шееле. Именно Фуркруа предложил термин

«мочевая кислота», использующийся и по сегодняшний день [121]. В 18 веке немецкий химик Юстус Фон Либих впервые установил эмпирическую формулу МК, а другой немецкий ученый Эмиль Герман Фишер - правильную стереометрическую структуру этого вещества (см. рисунок 1).

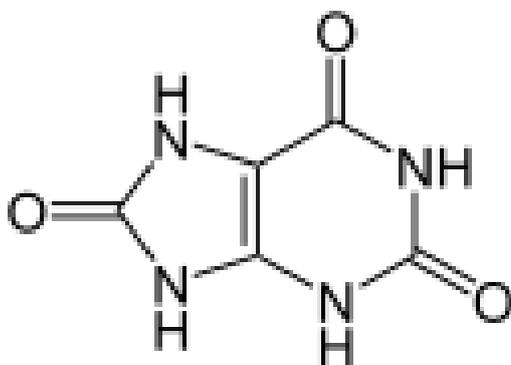


Рисунок 1 – Стереометрическая формула мочевой кислоты

Каскад биохимических реакций, приводящих к образованию МК, в обобщённом виде, представлен на рисунке 2.

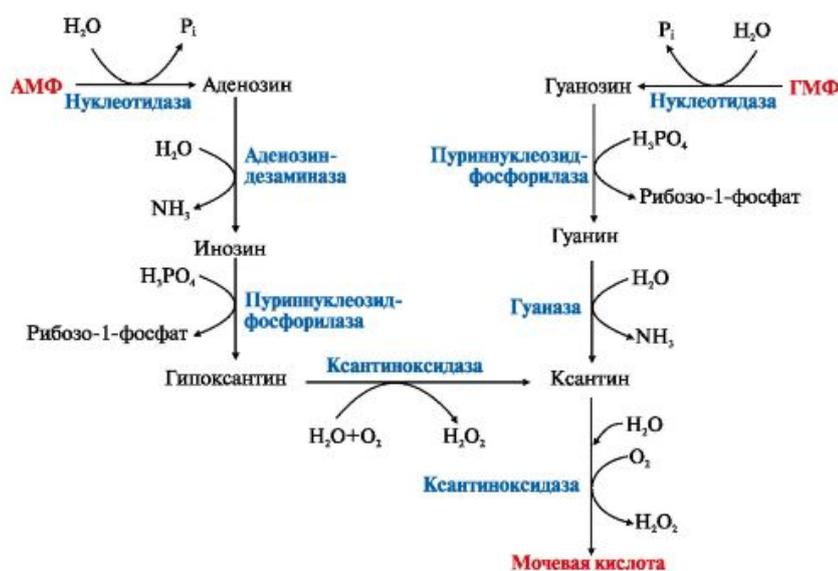


Рисунок 2 – Катаболизм пуриновых нуклеотидов [19]

В организме человека существует три основных источника пуриновых нуклеотидов: пурины, поступающие с пищей; освобождающиеся при тканевом распаде и синтезирующиеся *de novo* [15]. Ежедневно производится 300-400 мг

мочевой кислоты, в физиологических условиях на долю пуриновых нуклеотидов, потребляемых с пищей, приходится менее 50%, [121]. Преимущественно МК выводится из организма человека почками (70%) и в меньшей степени – через желудочно-кишечный тракт.

Почечный транспорт МК состоит из 4 этапов: фильтрации, реабсорбции, секреции и постсекреторной реабсорбции [6, 76].

Ураты, содержащиеся в плазме крови, за исключением 5%, связанных с белками, полностью фильтруются в клубочках. В проксимальных почечных канальцах реабсорбируется 98-100% отфильтрованной МК, при этом 50% в последующем обратно секретуруется в почечные канальцы.

Постсекреторная реабсорбция может происходить как в конечных отделах проксимальных почечных канальцев, так и в дистальных трубчатках. В конечном итоге почками экскретируется менее 20% отфильтрованной в клубочках МК.

Еще Гиппократ и Гален в своих трактатах сообщали, что у больных с артралгиями и подагрическими тофусами часто имеются камни в почках и мочевом пузыре и предполагали патогенетическую связь этих заболеваний.

В 17 веке основоположник английской медицины Т. Сиденхем впервые высказал гипотезу о том, что увеличение экскреции с мочой камнеобразующих веществ ведет к образованию камней в почках. В своей статье «Tractatus de podagra et hydrope» он писал: «Подагра ведет к образованию камней в почках либо вследствие того, что пациент обязан долго лежать на спине, либо потому, что органы секреции прекратили свою корректную функцию, либо из-за того, что камень образован из части того же болезненного вещества» [86].

В 1967 году А. Gutman et al. высказали научное предположение о том, что у пациентов с подагрой развитие МКК связано с гиперурикемией, гиперурикозурией и низким рН мочи [64]. Результаты этого исследования очень быстро приобрели популярность и на протяжении длительного периода времени в научной среде главенствовала гипотеза о прямой взаимосвязи развития УН с нарушением пуринового обмена. При этом гиперурикозурия, обусловленная

повышенным потреблением в пищу продуктов, богатых пуриновыми основаниями, считалась наиболее значимым фактором риска его развития [65].

В 21 веке основы патогенеза уратного нефролитиаза претерпели значительные изменения. Причиной этому послужили многочисленные исследования, результаты которых свидетельствовали об отсутствии корреляции между гиперурикозурией и вероятностью развития МКК [25, 47, 90] и выявленная патогенетически обоснованная взаимосвязь стойко кислой рН мочи с дефектом аммионогенеза, характерным для большинства заболеваний, сопровождающихся высоким риском развития УН [108].

Согласно современной теории считается, что предпосылками к развитию мочекислового нефролитиаза являются сочетания различных врожденных и приобретенных факторов. В ряде случаев выявить причину развития данного заболевания не удастся. В данных ситуациях принято говорить об идиопатическом УН.

К этиопатогенетическим факторам риска образования МКК относятся следующие состояния и заболевания [81]:

- врожденные:
  - дефекты почечного транспортера МК (наследственная гипоурикемия с гиперурикозурией);
  - заболевания, сопровождающиеся гиперпродукцией мочевой кислоты:
    - синдром Леша-Нихана (дефицит гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы);
    - болезнь Гирке (дефицит глюкозо-6-фосфатазы);
    - суперактивность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы;
- приобретенные:
  - заболевания и состояния, сопровождающиеся повышенным поступлением/образованием МК в организме:
    - диета, богатая белками животного происхождения;
    - болезни крови - гемолитическая анемия, истинная полицитемия;

- миело- и лимфопролиферативные заболевания;
- другие злокачественные новообразования, особенно в период химио- и лучевой терапии;
- снижение объема выделяемой мочи:
  - дегидратация;
  - хроническая диарея;
- прием ЛС с урикозурическим действием:
  - высокие дозы ацетилсалициловой кислоты;
  - пробеницид;
  - радиоактивные вещества;
- идиопатические:
  - подагра;
  - мочекислый диатез.

Вне зависимости от причин эндогенными предпосылками к образованию МКК, имеющими наиболее важное клиническое значение, по мере значимости являются:

1. стойко кислая рН мочи;
2. гиперурикозурия;
3. снижение темпов диуреза.

Основопологающее значение стойко кислой рН мочи в патогенезе мочекислового нефролитиаза обусловлено химическими свойствами МК, которая является слабой двухосновной органической кислотой с  $pK_{a1} 5,75$ .

Для данной кислоты характерна лактам-лактимная (кето-енольная) таутомерия при которой в растворе со слабо-кислыми свойствами преобладает лактамная форма (см. рисунок 3).

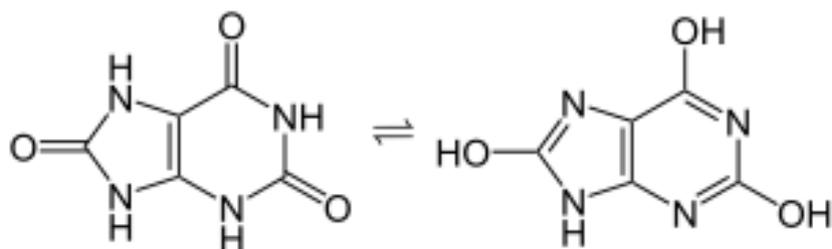


Рисунок 3 – Лактам-лактимная таутомерия мочевой кислоты

В крови, для которой характерно рН 7,35-7,45, равновесие смещается в сторону лактимного таутомера и практически вся МК находится в форме кислого урата натрия, обладающего хорошей растворимостью (см. рисунок 4).

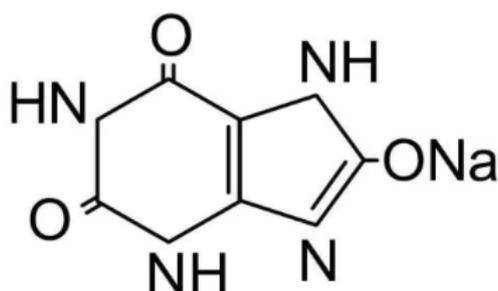


Рисунок 4 – Структурная формула кислого урата натрия

Для мочи характерны более широкие пределы колебания значения рН. При смещении рН в кислую сторону, происходит резкое увеличение пропорции недиссоциированной МК в лактамной форме, обладающей плохой растворимостью.

Зависимость концентрации недиссоциированной МК от рН мочи представлена на рисунке 5. На рисунке пунктиром обозначен предел растворимости недиссоциированной мочевой кислоты, составляющий 100 мг/л.

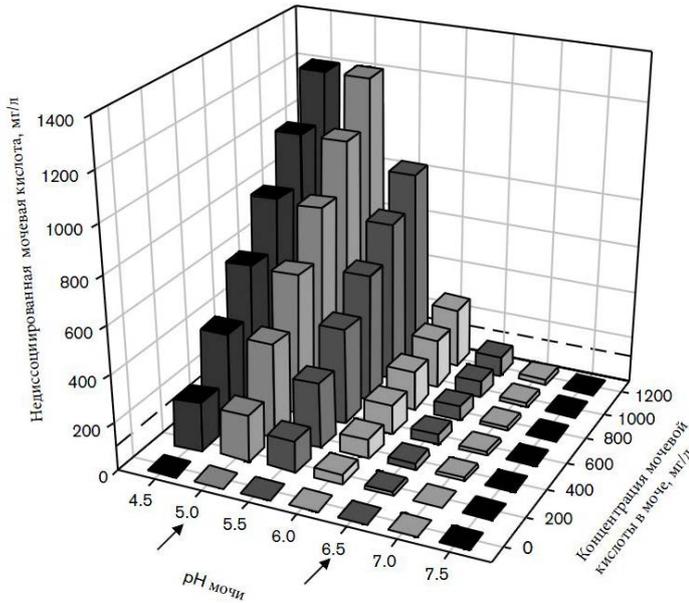


Рисунок 5 – Влияние pH мочи на степень диссоциации мочевой кислоты [81]

Из предоставленного рисунка четко видно, что концентрация мочевой кислоты в моче выше 200 мг/л при ее pH 5 приводит к резкому повышению количества недиссоциированной ее фракции и кристаллизации. В то же время при pH более 6,5, даже содержание в моче 1200 мг/л МК не преводит к превышению предела растворимости.

Известно, что поддержание кислотно-щелочного равновесия является одной из основных функций почек. В основе данного процесса лежит регулируемое выделения с мочой ионов  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{H}^+$  и нелетучих кислот.

Не вызывает сомнений факт, что окончательную кислотность мочи определяет количество в ней ионов водорода.

В физиологических условиях интенсивность фильтрации ионов  $\text{HCO}_3^-$  практически полностью соответствует канальцевой секреции ионов  $\text{H}^+$  с небольшим избытком последних, необходимым для удаления из организма нелетучих кислот. Основной механизм поддержания почками кислотно-щелочного равновесия заключается в неполном титровании  $\text{H}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$  с удалением избыточно содержащихся ионов с мочой. Необходимо отметить, что основное количество ионов  $\text{H}^+$  связывается в канальцах с буферными системами и лишь небольшое их количество выделяется в мочу в свободном состоянии. Это

поддерживает рН мочи стабильным без выраженного увеличения, при необходимости, диуреза.

В организме человека связывание избытка протонов и поддержание рН мочи происходит за счет взаимодействия фосфатной и аммониевой буферной системы.

Фосфатная буферная система характеризуется рК 6,8. При таком значении рН мочи, являющемся физиологическим, создаются условия для ее наиболее благоприятного функционирования в почечных канальцах. Однако данная система характеризуется небольшой емкостью, при системном ацидозе и возникновении необходимости элиминации избытка ионов водорода и, как следствие, тенденции к смещению рН в кислую сторону, основную роль в поддержании физиологического значения данного показателя берет на себя аммониевый буфер.

Действие аммониевого буфера условно можно разделить на 2 этапа:

1. синтезированный в печени глутамин расщепляется в клетках проксимальных почечных канальцев. В результате этой реакции образуется эквивалентное количество ионов бикарбоната и аммония. Бикарбонат реабсорбируется в плазму, восстанавливая дефицит оснований, а ионы аммония секретируются в просвет почечных канальцев в виде аммиака;
2. секретированный в просвете собирательных трубочках аммиак реагирует с избытком ионов водорода, полученный в результате аммоний экскретируется с мочой.

Этапы аммониогенеза в почках в схематическом виде представлены на рисунках 6 и 7.

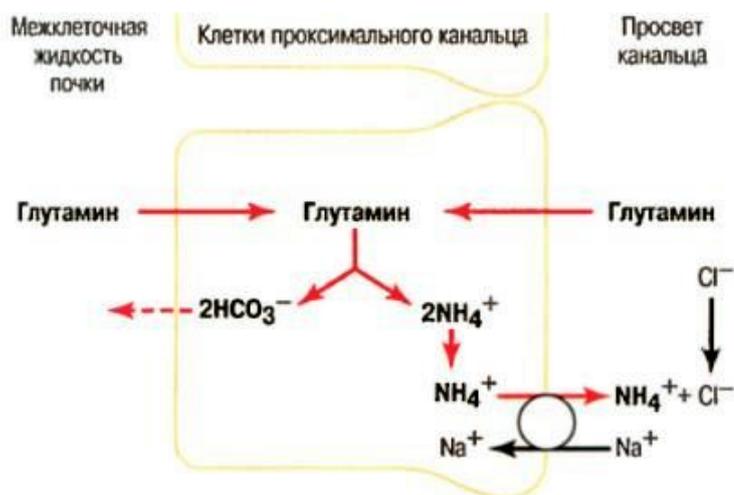


Рисунок 6 – Процесс аммонирования в проксимальном канальце [3]

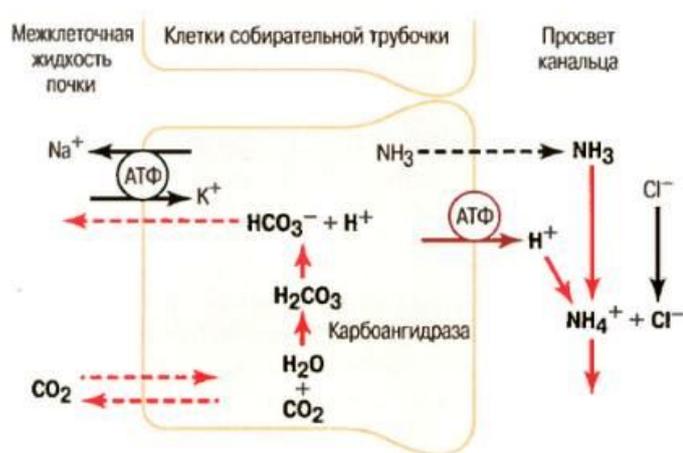


Рисунок 7 – Процесс аммонирования в собирательной трубочке [3]

Одной из наиболее важных характеристик аммониевого буфера является его большая емкость. Именно эта система ответственна за поддержание кислотно-щелочного равновесия при хроническом ацидозе за счет повышенного выделения ионов аммония.

В 2002 году К. Sakhaee et al. впервые убедительно показал, что у пациентов с нормоурикозурическим мочекислым нефролитиазом имеется дефект почечного аммонирования, который может способствовать поддержанию стойко кислой рН мочи [108]. Похожие изменения были выявлены у пациентов с метаболическим синдромом [23] и сахарным диабетом 2 типа [37, 82], риск развития МКК у которых повышен. Однако в эксперименте было доказано, что выраженность этого дефекта у пациентов, не страдающих МКБ, ниже [34].

Взаимосвязь этих заболеваний может быть обусловлена влиянием инсулина на продукцию ионов аммония в проксимальных почечных канальцах, доказанным *in vitro* [44, 73]. Этот факт подтверждают также и результаты исследования Abate et al., опубликованные в 2004 году, установившему, что у лиц с инсулинорезистентностью отмечается стойко кислая рН мочи и именно инсулинорезистентность вносит существенный вклад, но не до конца объясняет кислую рН мочи у пациентов с МКК [23].

На сегодняшний день еще окончательно не установлены причины и уровень нарушения, приводящие к дефекту аммионогенеза. Исследования на животных и клеточных культурах позволили предположить, что причиной дефекта аммионогенеза и экскреции аммония является почечный стеатоз проксимальных канальцев [32, 33].

Увеличение количества плохорастворимой недиссоциированной МК при дефектах аммионогенеза может быть обусловлено как физико-химическими свойствами этого вещества (переход в недиссоциированную форму при снижении рН), так и дальнейшим смещением равновесия вследствие необходимости включения уратного буфера в процесс кислотно-щелочного равновесия.

### **1.8 Диагностика и лечение пациентов с уратным нефролитиазом**

Мочекислые, уратные, ксантиновые и цистиновые камни из-за характеристик кристаллических решёток обладают низкой рентгеновской плотностью, что не позволяет визуализировать их при обзорной рентгенографии [17, 75]. Мочевые конкременты, обладающие такой особенностью, называются рентгеннегативными и при контрастных рентгенологических исследованиях (экскреторная урография, ретроградная уретеропиелография) характеризуются дефектами контрастирования, требующими дифференциальной диагностики с папиллярными новообразованиями и сгустками.

Ещё в 1978 году А. Segal et al. сообщили, что в подобных ситуациях использование КТ позволяет установить правильный диагноз и определить

дальнейшую тактику лечения [111]. В 1981 году M. Federle et al. подтвердил данные предыдущего исследования [60]. Последующий химический/кристаллографический анализ позволил выявить, что 6 из 9 отошедших/удаленных рентгеннегативные конкрементов включали в свой состав МК.

В 2000 году S. Nakada et al. [87] при сравнительном анализе данных спиральной КТ без контрастного усиления с шагом 3-5 мм и химического анализа отошедших/удаленных конкрементов выявили статистически значимые различия в плотности конкрементов, состоящих преимущественно из МК (>50%) и оксалата кальция ( $344 \pm 152$  HU и  $652 \pm 490$  HU соответственно,  $p < 0,017$ ). Для оценки вероятности кальций оксалатного нефролитиаза авторы предложили использовать специальный коэффициент, рассчитываемый как частное от деления максимальной плотности конкремента в HU на максимальный его размер в мм. Авторы сообщили, что при значении данного показателя выше 80, специфичность спиральной компьютерной томографии в выявлении кальций оксалатного характера конкрементов составила 84%, чувствительность - 94%, прогностическая ценность положительного результата - 55%, прогностическая ценность отрицательного результата - 99%.

Таким образом, в настоящее время основным методом, подтверждающим диагноз, при камнях мочеточников является КТ, при этом низкая рентгеновская плотность конкремента свидетельствует о большой вероятности включения в его состав МК.

Согласно современным клиническим рекомендациям пациентам с МКК мочеточников при неэффективности литокинетической терапии показано выполнение КЛТ [29, 119].

Основным ограничением к выполнению ДЛТ является рентгеннегативность данных конкрементов, затрудняющая фокусировку ударной волны и контроль эффективности выполненного вмешательства [20].

Однако, как уже говорилось выше, пациенты, страдающие УН, как правило, имеют различными соматическими заболеваниями и/или принадлежат к старшей возрастной группе, что существенно повышает риск развития у них интра- и послеоперационных осложнений даже при малоинвазивных вмешательствах.

Этот факт предопределяет продолжающийся поиск новых подходов в лечении пациентов с уратным нефролитиазом.

Необходимо отметить, что МКК являются единственными мочевыми камнями, поддающимися растворению (литолизу).

Для растворения конкрементов применяются определенные лекарственные средства, включающих в свой состав в различных комбинациях бикарбонат и цитрат калия и натрия (цитраты). На фоне назначения данных препаратов происходит смещение рН мочи в щелочную сторону, что способствует переходу МК в форму хорошо растворимых уратов и литолизу.

В основе подщелачивающего действия цитратов лежит 2 механизма:

1. соли лимонной кислоты, метаболизирующиеся в организме в бикарбонат и непосредственно бикарбонат, входящий в состав ряда цитратных препаратов, всасываясь в кровь, выступают в качестве системного подщелачивающего средства;

2. выделяясь в неизменном виде с мочой, химические вещества, входящие в состав данных препаратов, являются дополнительной буферной системой, способствующей связыванию избытка ионов водорода и смещению рН мочи в щелочную сторону.

Впервые хорошо переносимая пациентами смесь цитрата натрия, цитрата калия и лимонной кислоты была предложена еще 1955 году Н. Eisenberg et al. [57]. Сообщалось, что применение данной смеси в течение длительного времени для подщелачивания мочи не приводит к развитию серьезных побочных эффектов и ее 4-х кратный прием после основных приемов пищи и на ночь обеспечивает поддержание рН мочи на уровне 7,4-7,6.

В 1970 г. К. Uhler et al. описал клинические наблюдения, свидетельствующие об эффективности литолитической терапии при МКК [120]. В данной статье сообщается, что первое упоминание о возможности растворения МКК при применении смеси, содержащей цитрат калия, цитрат натрия и бикарбонат натрия, сделал в 1961 году J. Cottet. В то же время в 1967 году G. Neise были уже опубликованы данные об успешном растворении 150 рентгеннегативных конкрементов.

В 1972 году Ю.А. Пытель и др. сообщил о возможности применения цитратных препаратов для лечения пациентов с УН и предотвращения у них рецидивов камнеобразования [16].

В 1977 году P. Petritsch et al. предоставил данные о том, что при пероральном литолитическом лечении МКК у 140 пациентов эффективность цитратной терапии достигла 80% [97]. Всем пациентам 3 раза в сутки назначалась микстура, содержащая цитрат натрия, цитрат калия и лимонную кислоту до достижения целевого значения рН мочи 6,2-7,0. В дальнейшем лечение прекращалось и начиналось вновь лишь при повторном снижении рН мочи. Контроль эффективности осуществлялся по данным экскреторной урографии, выполняемой каждые 6-8 недель. Лечение продолжалось до полного растворения конкрементов. При остро возникшем нарушении оттока мочи из почки и инфекции МП лечению проводилось после предварительной установки на стороне поражения мочеточникового катетера.

В 1984 году J. Rodman et al. опубликовал статью, содержащую одни из первых практических рекомендаций, касающихся принципов литолитической терапии [107]. Авторы сообщили, что пациентам с отсутствием признаков почечной недостаточности целесообразно назначать цитрат калия 3-4 раза в сутки для достижения рН мочи 6,5-7,0, при недостаточной эффективности – дополнительно применялся бикарбонат натрия 4 раза в сутки в перерывах между приемом цитрата калия. Противопоказанием к проведению литолитического лечения являлись обструкция верхних мочевых путей и инфицирование мочи.

Результаты многочисленных последующих исследований, диссертаций, монографии и литературных обзоров, свидетельствуют о высокой эффективности цитратной терапии при МКК почек как в качестве монотерапии, так и в сочетании с хирургическими методами лечения [1, 10, 18, 21, 22, 31, 39, 65, 121].

Ряд авторов рекомендует литолиз в качестве терапии первой линии у пациентов с МКК почек [24, 41, 63, 85].

При этом некоторые из них предпочитают использовать для литолиза соли калия, так как считают, что употребление избыточного количества натрия может способствовать повышенной экскреции кальция и, как следствие, риску образования кальций-оксалатных и кальций-фосфатных конкрементов [31, 39, 107]. Однако рандомизированные клинические испытания, касающиеся этого вопроса, не проводились.

Данные о влиянии на биохимический состав мочи основных компонентов цитратных препаратов представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Влияние солей калий и натрия, применяемых при литолизе, на биохимические свойства мочи [109]

Показатель мочи	Компонент	
	соли калия	соли натрия
рН	повышают	повышают
уровень цитрата	повышают	повышают
уровень кальция	снижают	повышают/не влияют
предотвращение образования кальциевых камней	статистически значимо предотвращают	предотвращают
предотвращение образования мочекислых камней	статистически значимо предотвращают	статистически значимо предотвращают

В то время, как цитратная терапия при уратных камнях почек уже доказала свою эффективность, данные о возможности литолиза при уратных камнях мочеточника ограничены и носят противоречивый характер.

Так, J. Rodman et al. [104] сообщает об успешном растворении рентггеннегативных камней мочеточников у 3 пациентов с ненарушенным (1

случай) и восстановленном при помощи мочеточникового катетера оттоке мочи из почки (2 случая). Во всех клинических ситуациях диагноз устанавливался на основании наличия дефектов контрастирования по данным экскреторной/ретроградной уретерографии, длительность лечения не превышала 10 суток.

А. Каратаев и др., проведя литолиз у 12 пациентов с УН, выявил, что ее эффективность достигает 60% [9]. В данном исследовании всем пациентам цитратный препарат назначался в стандартной дозировке 2 таблетки 2 раза в сутки на протяжении 1 мес, сведения о мониторинге рН мочи не предоставлены.

Результаты исследования, проведенного С. Калининой и др., показали, что назначение цитратных препаратов оказывает влияние на размеры уратных конкрементов мочеточников в 100% случаев [8]. Согласно данным этого исследования проведение литолиза в течение месяца позволило добиться растворения камней в 58,3% случаев (14 из 24 пациентов), а уменьшения их в размере – в 41,7% случаев (10 из 24 пациентов). При этом, 14 пациентам данное лечение осуществлялось после предварительного дренирования ВМП на стороне поражения стентом, в то время, как у 10 человек отток мочи из почки не был нарушен и стентирование не проводилось. Эффект лечения оценивался по результатам контрольного УЗИ.

Помимо испытаний, оценивающих эффективность литолиза в качестве монотерапии, в 2010 году М. Elbenday et al. опубликовал первые результаты исследования, сравнивающего вероятность отхождения рентгеннегативных камней дистальных отделов мочеточника размером от 5 до 11 мм при комбинированном применении альфа-адреноблокаторов и цитратных препаратов, монотерапии препаратами каждой группы и динамическом наблюдении [58]. Выявлено, что комбинированная терапия оказалась статистически значимо более эффективной (21,7, 66,7, 56,5 и 87% при сравнении контрольной группы с лицами, получающими альфа-адреноблокаторы, цитратные препараты и их комбинацию,  $p < 0,01$ , 0,05 и 0,0001 соответственно). Более выраженные различия были отмечены

для конкрементов, превышающих в наибольшем размере 8 мм (84,6, 41,7 и 20%,  $p < 0,05$  и  $0,01$ , при сравнении групп получающих комбинированное лечение с монотерапией альфа-адреноблокаторами и цитратными препаратами). Окончательные результаты данного исследования, опубликованные O. El-Gamal et al. в 2012 году, сопоставимы с предварительными [59]. Согласно описанию, длительность консервативной терапии в этом рандомизированном плацебо-контролируемом испытании не превышала 4 недели, к эффективному были отнесены как случаи задокументированного отхождения конкрементов (68%), так и отсутствие камней при контрольной КТ (32%), что могло свидетельствовать об их растворении. В статье подчёркивается, что именно литолизом могут быть обусловлены статистически значимые различия в эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией альфа-адреноблокаторами у пациентов с камнями мочеточников более 8 мм. Одной из причин низкой эффективности монотерапии цитратными препаратами авторы считают сложность ее длительного проведения у пациентов с невозстановленным оттоком мочи из почки. Необходимо также отметить, что дизайн данного исследования (рандомизированное, дважды слепое, плацебо контролируемое) не позволял пациентам и врачам варьировать дозу цитратных препаратов для достижения целевого значения рН мочи.

Кроме того, в литературных источниках приводят различные данные о целевых значениях рН мочи необходимых для эффективного растворения МКК. Так в обзорах E. Cicerello et al. [41] и B. Shekarriz et al [112] на основании анализа опубликованных исследований сообщается, что для литолиза достаточно поддержания рН мочи на уровне 6,0-6,5. Ю.А. Пытель и др. [18] в своей монографии «Уратный нефролитиаз» рекомендуют поддерживать рН мочи в диапазоне 6,2-6,4, M. Cameron et al [39] – 6,1-7,0. В то же время, в литературном обзоре A. Abou-Elala et al. [24] сообщается о целевом значении рН мочи 7,0-7,2.

Несмотря на различия в необходимых целевых значениях, все авторы сходятся во мнении, что повышение рН выше заданных ведет к повышению риска

преципитации на имеющемся камне солей кальция и превращению его в «нерастворимый».

В инструкциях к цитратным препаратам, зарегистрированным на сегодняшний день в Российской Федерации, целевые значения рН также разнятся. Так, в инструкции к препарату, содержащему калий-натрий-гидроген цитрат, для растворения МКК рекомендуется поддерживать рН мочи в пределах 6,2-6,8, в то же время, лекарственное средство, содержащее лимонную кислоту, калия гидрокарбонат и натрия цитрат, должно приниматься в дозировке, необходимой для поддержания рН мочи 6,2-7,0.

Помимо различий в целевых значениях рН мочи существуют также разногласия в схемах литолитической терапии. Несмотря на тот факт, что большинство авторов [18, 24, 41, 121], рекомендуют принимать цитратные препараты 3 раза в сутки в равных дозах, М. Cameron et al. в 2007 году сообщили о том, что при такой схеме лечения, у ребенка, страдающего уратным нефролитиазом, было отмечено выраженное снижение рН мочи в ночные часы. Лишь увеличение вечерней дозы препарата привело к достижению клинического эффекта [38].

Напротив, J. Rodman et al. предложили для растворения клинически непроявляющихся МКК назначать цитратный препарат 1 раз в день что, по их мнению, поддерживая колебания рН мочи, близкие к физиологическим, способствует литолиту имеющихся конкрементов не повышая риск преципитации солей кальция и снижая вероятность развития побочных эффектов и отказа от лечения [105].

Обобщая все вышеперечисленное, необходимо отметить, что вопрос возможности литолитической терапии при МКК мочеточников в клинических рекомендациях EAU до 2010 года не обсуждался [118].

В актуальных на сегодняшний день рекомендациях европейского общества урологов 2020 года сообщается о целесообразности применения цитрата калия для подщелачивания мочи у пациентов с МКК, при обструкции МП – после

предварительной установке на стороне поражения мочеточникового стента. В отношении камней мочеточников рекомендации ограничиваются упоминанием лишь о том, что при крупных камнях в отсутствие показаний к хирургическому лечению комбинация перорального литолиза и альфа-адреноблокаторов может оказаться эффективной [119].

В рекомендациях канадского общества урологов, посвященных лечению камней мочеточников, сообщается, что цитратная терапия при МКК может использоваться в сочетании с терапией альфа-адреноблокаторами или в дополнение к ДЛТ, КЛТ и чрескожным пособиям для увеличения частоты полного избавления от камней (stone free) [54].

## **Глава 2. Общая характеристика клинических наблюдений, методов диагностики и лечения**

В данной главе описана методология исследования, приводится характеристика пациентов и использованных методов лабораторно-инструментального обследования, описаны общие принципы лечения.

### **2.1 Дизайн 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 невключения 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 м<sup>2</sup>) 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.

Многим пациентам КТ выполнялось на догоспитальном этапе, и к сожалению, не во всех протоколах исследований имелись четкие данные, отражающие основные характеристики конкрементов, особенно при конкрементах менее 4 мм в наибольшем измерении. Лица, у которых протокол КТ не содержал данные о размерах и плотности конкрементов, не включались в исследование.

Плотность конкрементов выше 800 НУ с высокой долей вероятности говорит о смешанном характере камней, что также не позволило включать данную категорию в наше исследование.

Пациенты с гиперкальциемией не включались в исследование, принимая во внимание высокую вероятность наличия у них конкрементов смешанной структуры или преципитации солей кальция в случае смещения рН мочи в щелочную сторону.

ХБП 4-5 стадии и эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта являются прямыми противопоказаниями к назначению цитратной терапии.

Низкий комплайнс пациентов, а именно нежелание и/или невозможность длительное время принимать препараты с постоянным контролем рН мочи также являлись важным критерием, не позволяющим включать их в данное исследование.

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 четырехпольные таблиц сопряженности с расчетом отношения шансов и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

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

## 2.2 Методы исследования

На 1 этапе всем участникам исследования проведено следующее обследование, направленное на верификацию диагноза, выявление осложнений и сопутствующих заболеваний:

1. сбор анамнеза;
2. физикальное обследование;
3. клинический анализ крови;
4. биохимический анализ крови, включающий определение уровней глюкозы, креатинина, мочевой кислоты и общего кальция;
5. общий анализ мочи;
6. бактериологическое исследование мочи с определением титра бактериурии, вида микрофлоры и ее чувствительности к основным антибактериальным препаратам;
7. УЗИ органов мочевой системы;
8. обзорная рентгенография органов мочевой системы;
9. КТ.

Оценка суточной экскреции с мочой кальция и МК считалась желательной, но, к сожалению, проводилась не у всех участников.

При наличии сопутствующей патологии осуществлялись консультации профильными специалистами для подбора адекватной терапии.

При сборе анамнеза учитывалась длительность заболевания и число рецидивов, наличие таких сопутствующих заболеваний как гипертоническая болезнь и сахарный диабет.

При физикальном обследовании оценивался рост и вес участников, рассчитывался ИМТ по формуле, приведенной на рисунке 8.

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост} * \text{рост (м}^2\text{)}}$$

Рисунок 8 – Формула расчета индекса массы тела

Все пациенты на основании значения данного показателя были разделены на 5 групп (таблица 3).

Таблица 3 - Интерпретация показателей ИМТ, кг/м<sup>2</sup>

ИМТ	Интерпретация
18-24,9	нормальная масса тела
25,0-29,9	избыточная масса тела
30,0-34,9	ожирение 1 стадии
35,0-39,9	ожирение 2 стадии
>40,0	ожирение 3 стадии

Референтные значения основных показателей биохимического анализа крови представлены в таблице 4. Необходимо отметить, что данные значения отличаются не только в зависимости от используемого анализатора, но и могут варьировать при анализе, проводимом на одном и том же аппарате в зависимости от серии используемых реагентов.

Таблица 4 - Референтные значения основных показателей биохимического анализа крови

Параметр, единица измерения	Мужчины	Женщины
креатинин, мкмоль/л	< 116	< 98
мочевая кислота, мкмоль/л	< 420	< 350
общий кальций, ммоль/л	< 2,5	< 2,5

На основании данных физикального обследования и биохимического анализа крови для определения стадии хронической болезни почек по формуле MDRD, представленной на рисунке 9, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [45]:

$$\text{СКФ(муж)} = 186 \times \left( \frac{\text{креатинин сыворотки крови, мкмоль/л}}{88,4} \right)^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

$$\text{СКФ(жен)} = \text{СКФ (муж)} \times 0,742$$

Рисунок 9 – Формула MDRD для расчета скорости клубочковой фильтрации

В проведенном нами исследовании диагноз МКБ подтверждался на основании данных КТ. Хотя для верификации диагноза достаточно было

выполнение исследования без контрастного усиления, в большинстве ситуаций выполнявшееся по экстренным показаниям исследование проводилось с внутривенным контрастированием. Это позволяло уточнить анатомию мочевыводящих путей и исключить гнойно-деструктивные изменения.

На основании результатов КТ учитывалась локализация, максимальный размер и плотностью конкремента в НУ, рассчитывался коэффициент, предложенный S. Nakada et al. [87]. При множественных камнях при анализе учитывались размеры наиболее крупного из них. Оценивалось также наличие конкрементов в ипси- и контрлатеральной почке.

Как уже говорилось выше, лишь после стабилизации состояния пациентов и купирования осложнений в течение 3-х суток всем пациентам осуществлялась рН метрия мочи. Измерение рН проводилось в строго определенные часы 3 раза в сутки (7 ч — 13 ч — 19 ч или 8 ч - 14 ч – 20 ч). Учитывая влияние на рН мочи употребляемой пищи и уровня физической нагрузки, для получения достоверных значений, характерных для каждого пациента, в эти дни рекомендовалось не изменять привычную диету, водный режим и образ жизни.

На сегодняшний день значение рН мочи можно определить как с использованием автоматических анализаторов, применяемых в большинстве лабораторий, так и самостоятельно, при помощи специальных полосок, пропитанных кислотно-основным индикатором. При применении индикаторных тест полосок рН мочи определяется визуально по изменению их цвета после погружения в исследуемую жидкость.

Используемые в повседневной урологической практике стандартные тест полоски обладают низкой чувствительностью, используемая в них визуальная цветовая шкала имеет цену деления 1 единица рН, что не подходит для определения показаний к литолитической терапии, так как при рентгеннегативных камнях рН мочи 5,8 с большей долей вероятности свидетельствует о мочекислотной их природе, в то время как при рН 6,2 конкременты

могут иметь смешанный состав, и не позволяют четко поддерживать целевые значения рН, необходимые для эффективного лечения.

R. Desai et al., оценивая точность измерения рН мочи при помощи различных индикаторных полосок с ценой деления 0,5 единиц рН, выявил, что лишь некоторые из них позволяют получить истинные значения, сопоставимые с результатами, полученными при использовании автоматических анализаторов [52].

Для измерения рН мочи в нашем исследовании использовались индикаторные полоски, поставляемые в комплекте с цитратными препаратами (рисунок 10).

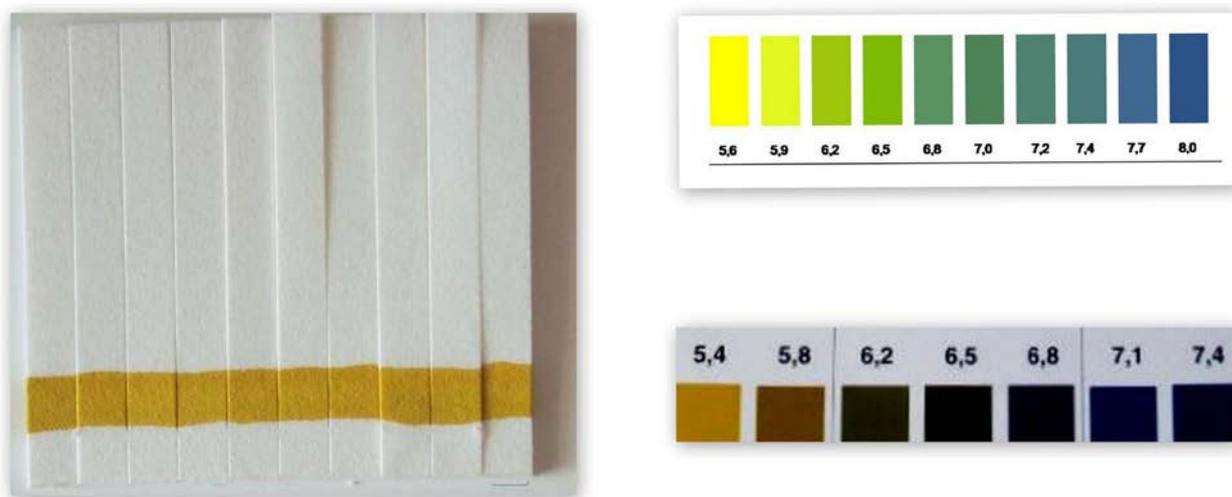


Рисунок 10 - Индикаторные тест-полоски и визуальные цветовые шкалы, используемые для определения рН мочи

Помимо тест-полосок, в настоящее время доказали свою эффективность и портативные устройства для самостоятельного измерения рН мочи в амбулаторных условиях [88], однако индикаторные полоски остаются наиболее простым и широко применяемым методом контроля рН мочи при цитратной терапии.

### 2.3 Характеристика обследованных пациентов

В рамках исследования с 2011 по 2018 год 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).

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.

Таким образом, в исследуемую группу вошло 52 мужчины, которым было проведено 55 курсов литолиза и 34 женщины, которым было проведено 34 курса литолиза (рисунок 11).

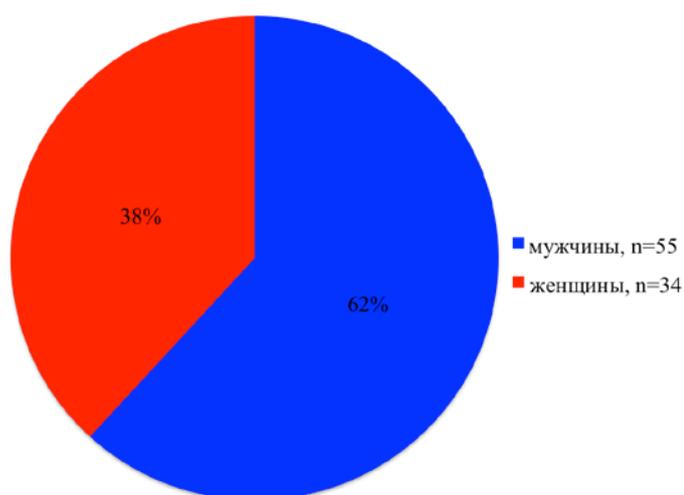


Рисунок 11 – Распределение участников исследования по полу

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 12.

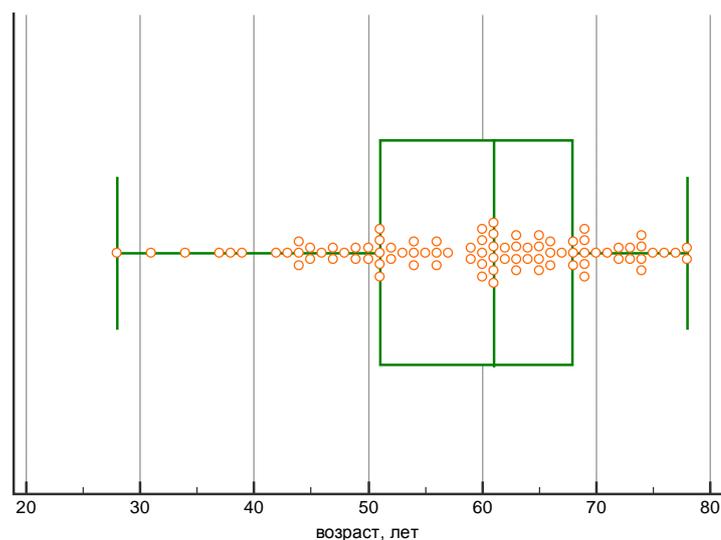


Рисунок 12 – Распределение пациентов по возрасту

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 5 обобщены данные о распределении пациентов по возрасту в зависимости от пола.

Таблица 5 - 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 (рисунок 13).

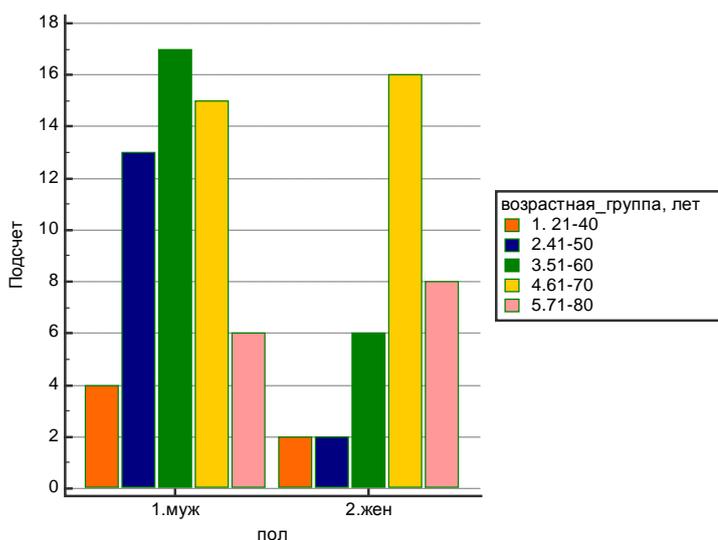


Рисунок 13 - Распределение пациентов по возрасту в зависимости от пола

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 14.

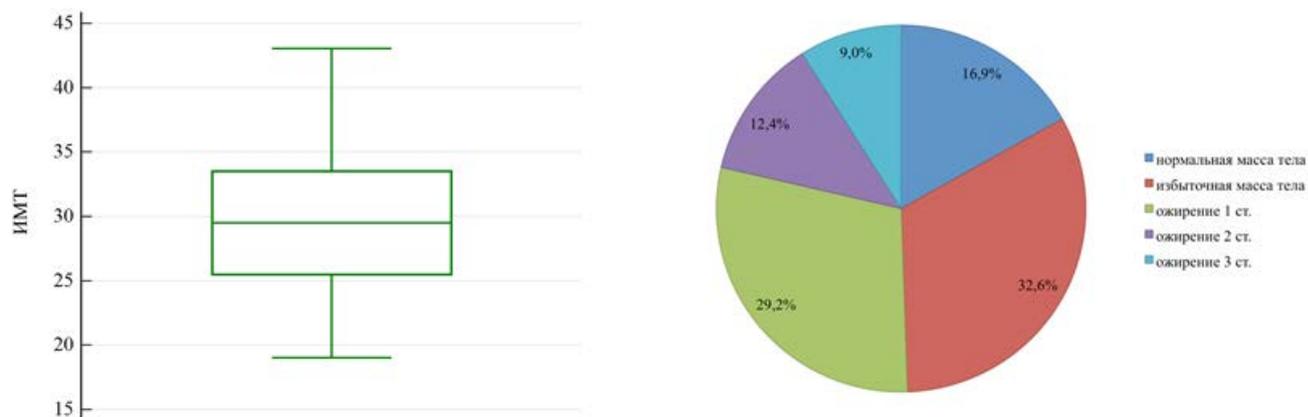


Рисунок 14 – Индекс массы тела пациентов, вошедших в исследование

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

Уровень МК сыворотки крови на момент включения в исследование варьировал у пациентов от 205 до 701 мкмоль/л ( $414,5 \pm 107,2$  мкмоль/л), креатинина – от 64 до 1032,7 мкмоль/л ( $169,1 \pm 148,2$ ). В графическом виде разброс вышеуказанных значений представлен на рисунках 15 и 16.

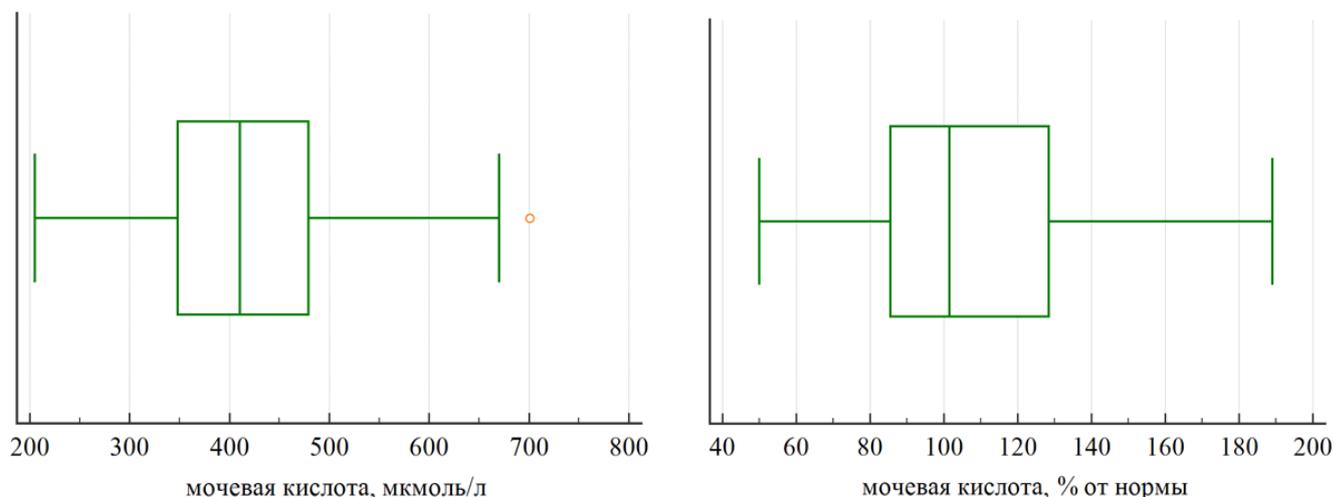


Рисунок 15 - Уровень мочевой кислоты сыворотки крови у пациентов, включённых в исследование

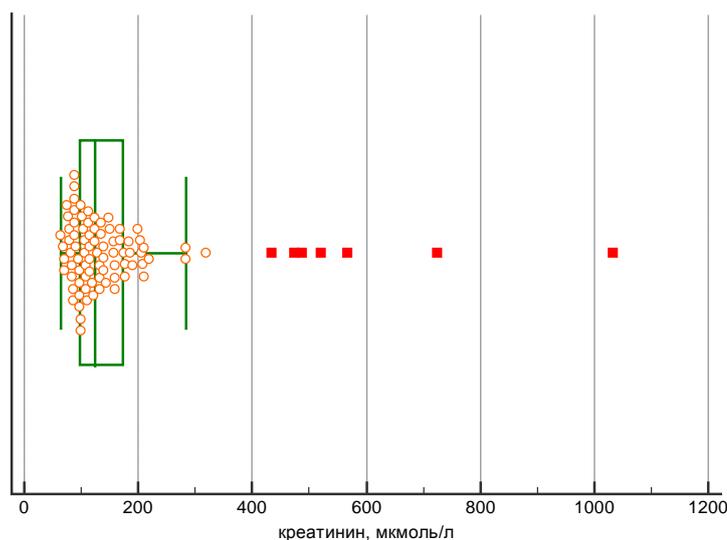


Рисунок 16 - Уровень креатинина сыворотки крови у пациентов, включённых в исследование

Уровень общего кальция в группе лечения варьировал в пределах от 1,85 до 2,5 ммоль/л ( $2,21 \pm 0,15$  ммоль/л).

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 17.

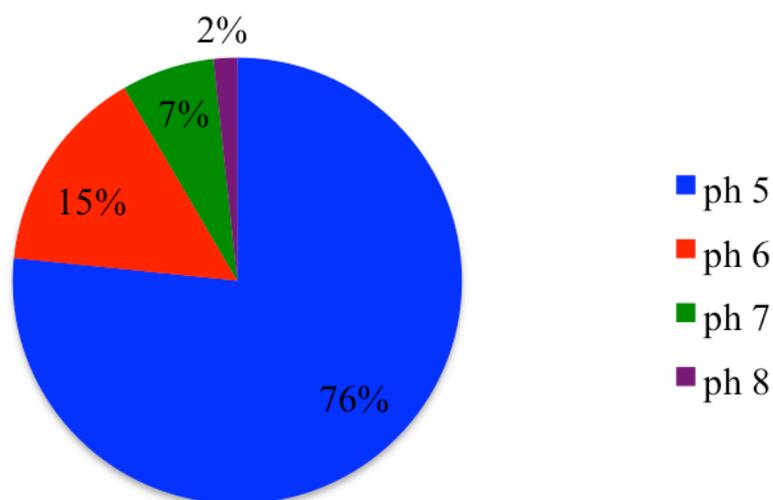


Рисунок 17 - рН мочи по данным общего анализа у пациентов, вошедших в исследование

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 лейкоцитурии в момент включения в исследование представлено на рисунке 18.

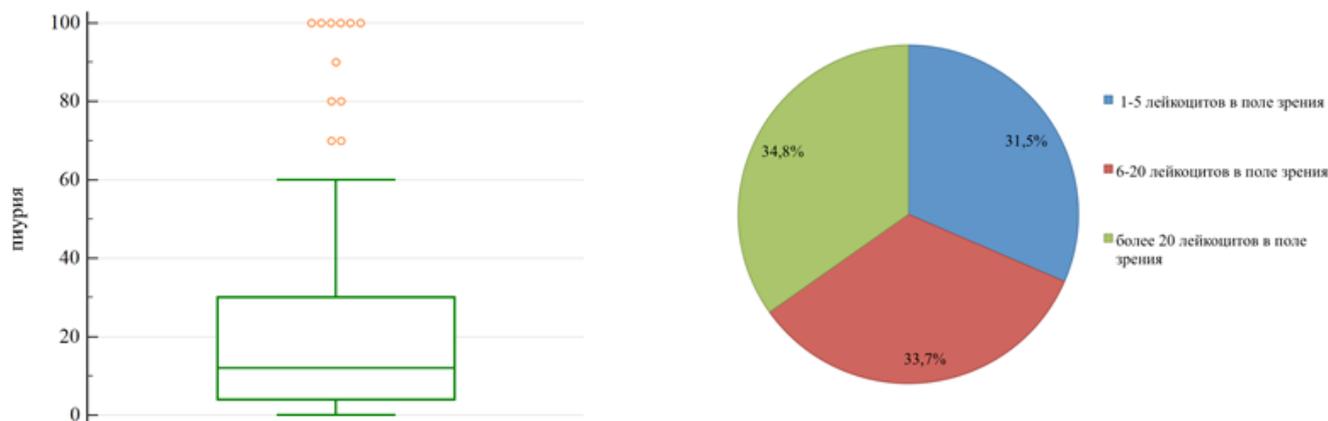


Рисунок 18 - Выраженность лейкоцитурии у пациентов, вошедших в исследование

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 посеве 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 (рисунок 19).

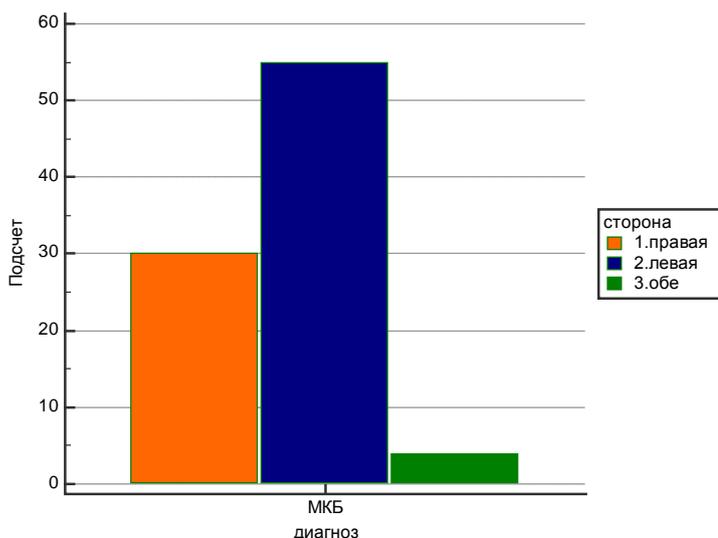


Рисунок 19 – Распределение пациентов по стороне локализации конкрементов

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 6. При двусторонних конкрементах мочеточников оценивалась локализация и размеры наиболее крупного из них.

Таблица 6 – 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 ипсилатальной 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 20.

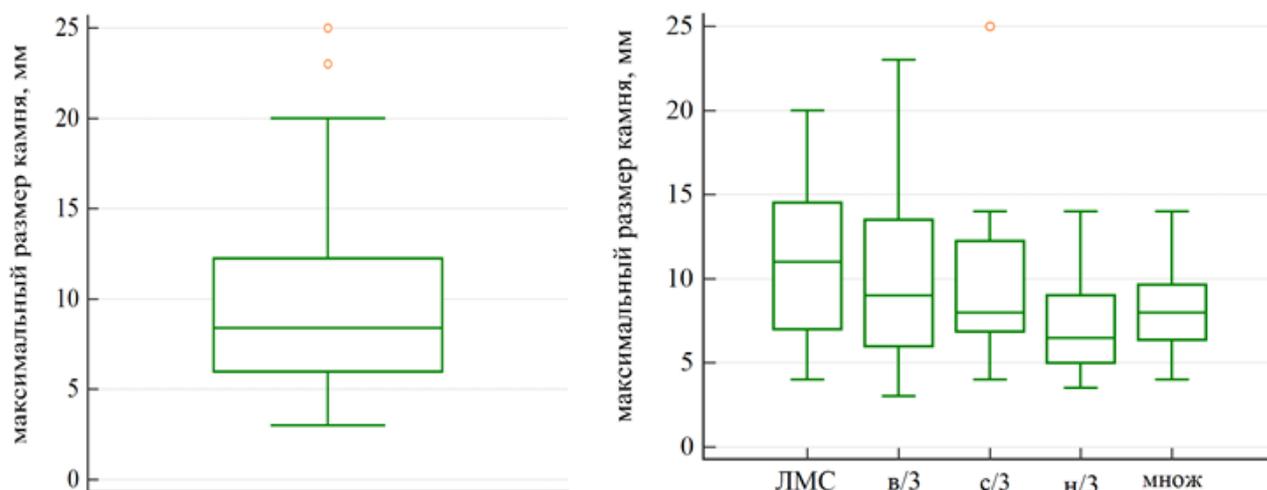


Рисунок 20 – Максимальный размер камней у пациентов, вошедших в исследование

Компьютерная плотность конкрементов варьировала в пределах от 133 до 728 HU ( $492,4 \pm 111,1$  HU). Медиана составила 500 HU, мода – 450 HU. Разброс плотности камней в зависимости от локализации представлен на рисунке 21.

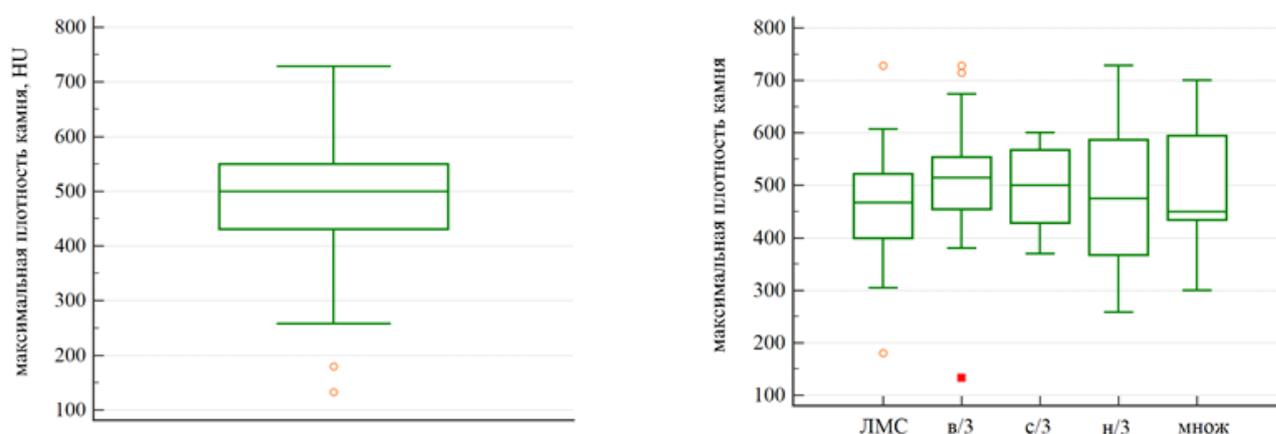


Рисунок 21 - Максимальная плотность конкрементов, измеренная на основании данных КТ

Величина коэффициента, рассчитываемого как частное от деления плотности камней, HU на их размер, мм, предложенный Nacada et al. [87] для

оценки вероятности кальций оксалатного характера камней, варьировала в нашем исследовании от 17 до 178 НУ/мм ( $62,5 \pm 32,52$ ). Графическое отражение распределения данного коэффициента представлено на рисунке 22.

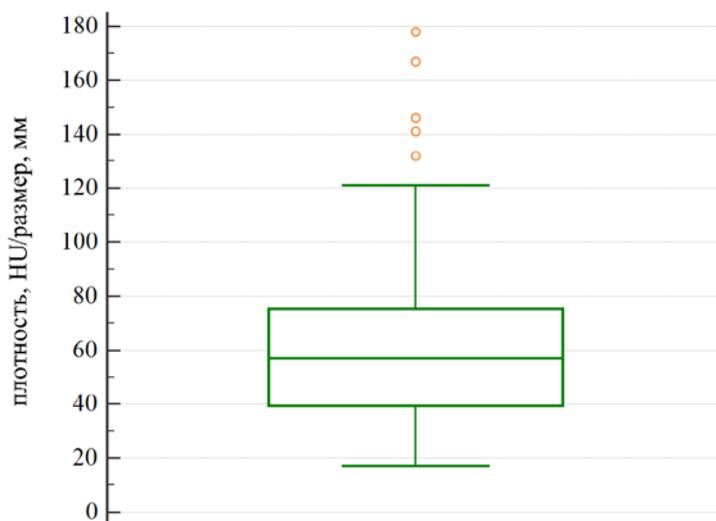


Рисунок 22 – Распределение отношения плотности конкремента, НУ, к его размеру, мм

## 2.4 Общие принципы лечения

Согласно данным всех монографий, систематических обзоров и клинических рекомендаций, посвященных вопросам патогенеза, диагностики и лечения уратного нефролитиаза, нарушенный отток мочи из почки и инфекция мочевых путей являются противопоказаниями к литолитической терапии [18, 24, 112].

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.

Как уже указывалось выше, у части пациентов мочевые пути были предстентированы по экстренным показаниям или в ходе не увенчавшихся успехом хирургических пособий, у других – стенты были установлены в плановом порядке с целью восстановления нарушенного оттока мочи и создания условий для проведения литолитической терапии.

Причинами экстренной цистоскопии с последующим дренированием верхних мочевых путей мочеточниковым стентом являлись:

1. плохо купируемая/часто рецидивирующая почечная колика;
2. острый обструктивный пиелонефрит на фоне камня мочеточника;
3. постренальная анурия с острой почечной недостаточностью (ОПН) или высокий риск ее развития у пациентов с камнем мочеточника единственной (анатомически/функционально) почкой и двусторонними камнями мочеточников.

Распределение пациентов в зависимости от показаний к дренированию верхних мочевых путей представлено на рисунке 23.

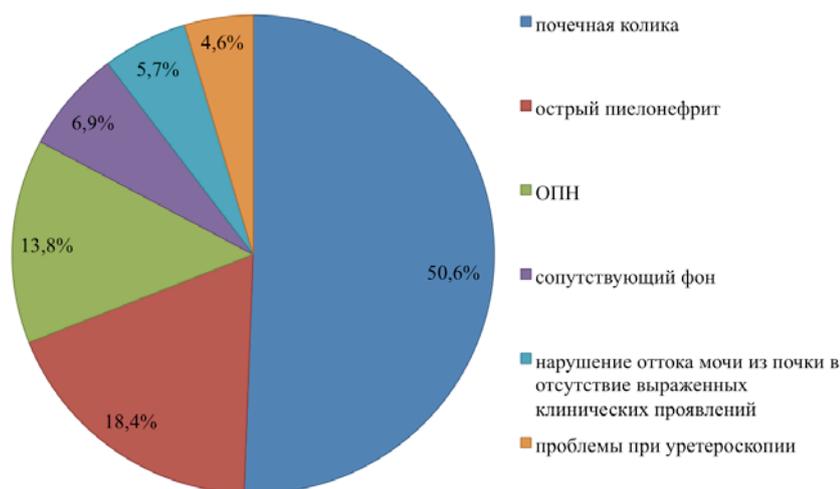


Рисунок 23 - Показания к дренированию верхних мочевых путей

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.

## **2.5 Принципы проведения цитратной терапии**

На сегодняшний день в мире зарегистрировано достаточно большое количество официальных ЛС, рекомендованных к применению для литолиза МКК. Все эти препараты включают в свой состав в различных комбинациях бикарбонат и цитрат калия и натрия.

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. Данное лекарственное средство выпускается в двух формах: гранулы для приготовления раствора и шипучие таблетки. Перед каждым приемом препарата участники

измеряли рН мочи и обязательно вносили в специальный дневник как значение рН, так и принятую дозу препарата.

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

Учитывая вариабельность цифр рН мочи в течение суток [38], влияние на данный показатель как поступления дополнительных кислот с употребляемой пищей, так и активности метаболических процессов в организме в ответ на различную физическую нагрузку, 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.

Пример подбора дозы цитратного препарата представлен на рисунке 24.

день		утро	обед	вечер
1	рН	5,8	5,8	7,1
	стандартная доза	1	1	1
2	рН	5,8	7,1	7,1
	стандартная доза	2	0,5	2
3	рН	6,8	6,8	6,8
	стандартная доза	1	0,5	2

Рисунок 24 - Дневник цитратной терапии пациентки Б, 64 лет

Из представленного примера убедительно видно, что в течение суток эффективность одной и той же дозы цитратного препарата существенно различалась и для достижения целевых значений при исходно одинаковых значениях рН требовалось назначение лекарственного препарата в количествах, различающихся в несколько раз.

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.

Хотелось бы отметить, что, несмотря на высокую эффективность стандартной КТ, в настоящее время все большую популярность в диагностике МКБ приобретает низкодозная КТ. При ИМТ менее 30 эта методика обладает 86% специфичностью в выявлении камней мочеточника размером менее 3 мм и 100% специфичностью в выявлении более крупных камней [96]. Тем не менее, специфичность данной методики у лиц, обладающих избыточной массой тела или страдающих ожирением снижается до 50% [56]. Учитывая эти особенности, для оценки эффективности лечения в нашем исследовании низкодозная КТ не использовалась.

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.

### **Глава 3. Результаты цитратной терапии у пациентов с уратными камнями мочеточников**

За время исследования по поводу уратных камней мочеточников было проведено 89 курсов цитратной терапии.

В подавляющем большинстве случаев литолиз привел к избавлению пациентов от конкрементов - 78 клинических наблюдений (87,6%). В группу эффективного лечения вошли все пациенты с двусторонними камнями мочеточников (n=4) и случаи литолиза камней мочеточника единственной почки (n=3) а также 2 участника, у которых литолиз осуществлялся на фоне ненарушенного оттока мочи.

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.

5 пациентам цитратная терапия была прекращена в сроки до 7 суток в связи с плохой переносимостью мочеточникового стента. Их данные не были включены в статистический анализ.

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.

#### **3.1 Сравнение групп эффективного и неэффективного лечения**

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. рН мочи на момент включения в исследование;
5. выраженность инфекции мочевых путей на момент включения в исследование;
6. локализация, размеры и плотность конкрементов.

Учитывая тот факт, что цитратная терапия предполагает длительный прием препаратов в амбулаторных условиях с необходимостью постоянной коррекции дозы препаратов, интересно было оценить влияние на эффективность лечения пола и возраста пациентов.

Всего в исследование было включено 55 мужчин и 34 женщины. Литолиз оказался эффективным у 47 представителей мужского пола и 31 женщины. Распределение пациентов по полу в группах эффективного и неэффективного лечения представлено на рисунке 25.

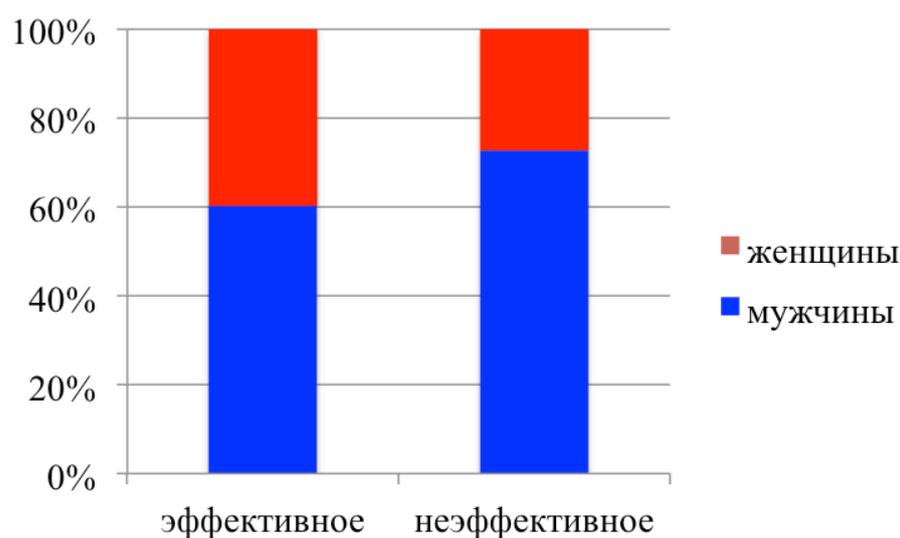


Рисунок 25 – Пол пациентов в группах эффективного и неэффективного лечения

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) (см. рисунок 26).

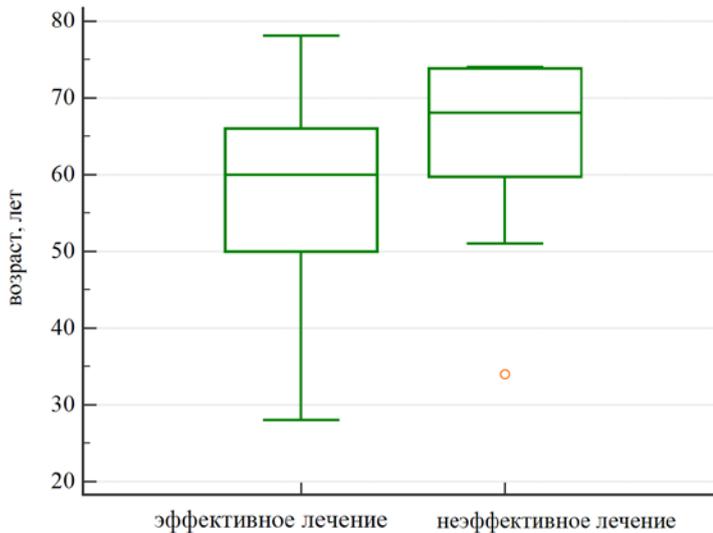


Рисунок 26 – Распределение пациентов по возрасту в группах эффективного и неэффективного лечения

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 квартили обнаружено, что у пациентов в возрасте  $\geq 68$  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.

Распределение ИМТ в группах эффективного и неэффективного лечения представлено на рисунке 27.

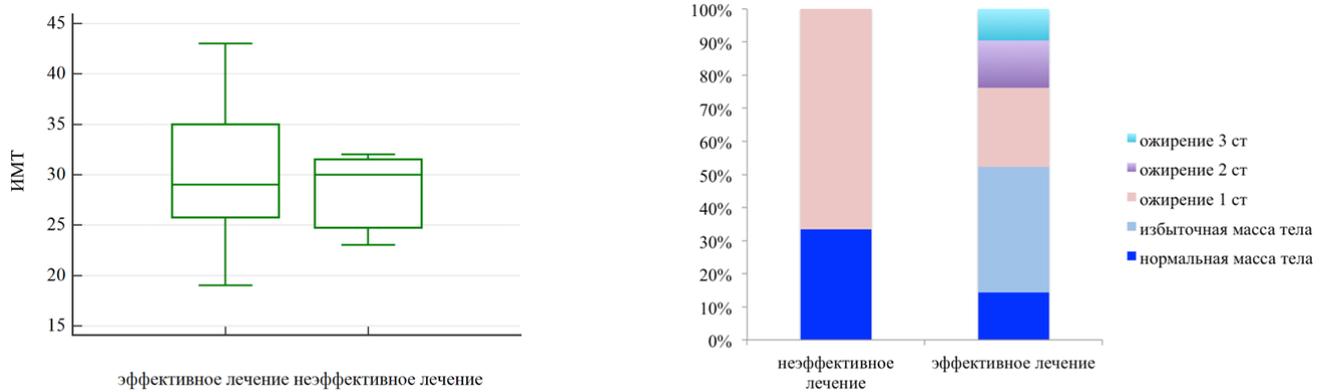


Рисунок 27 - ИМТ в группах эффективного и неэффективного лечения

На рисунке 28 представлена информация об эффективности лечения в зависимости от выраженности ожирения.

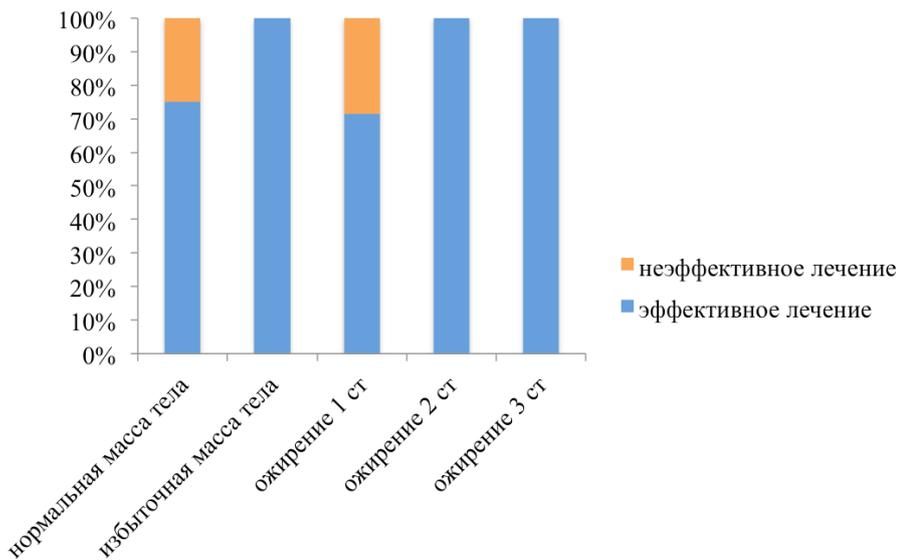


Рисунок 28 – Зависимость эффективности лечения от выраженности ожирения

Анализ полученных данных с использованием четырехпольных таблиц сопряжения позволил выявить статистически незначимую более высокую эффективность цитратной терапии в группе пациентов с ИМТ  $\geq 25$  (ОШ=3, при 95% ДИ от 0,2 до 44,3).

На основании результатов, полученных на основании статистического анализа, можно сделать вывод о том, что цитратная терапия должна

рекомендоваться в качестве терапии первой линии у пациентов с преморбидным и морбидным ожирением (2-3 ст), риск развития медицинских осложнений при хирургических вмешательствах у которых крайне высок.

Доля пациентов, страдающих СД, в группе эффективного и неэффективного лечения отражена на рисунке 29.

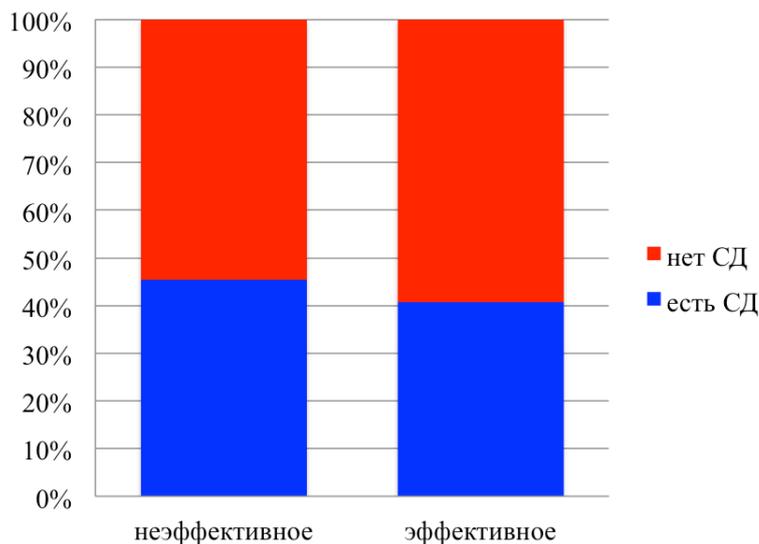


Рисунок 29 – Частота встречаемости сахарного диабета в группе эффективного и неэффективного лечения

При расчете отношения шансов выявлено, что лечение статистически незначимо чаще оказывалось эффективным у лиц, не страдающих СД (ОШ=1,2, при 95% ДИ от 0,33 до 4,44).

Учитывая тот факт, что многие авторы считают, что инфекция мочевых путей является противопоказанием к проведению цитратной терапии [16, 21, 109], в исследовании была проведена оценка влияния выраженности лейкоцитурии до начала лечения на его эффективность.

В нашем исследовании 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 30).

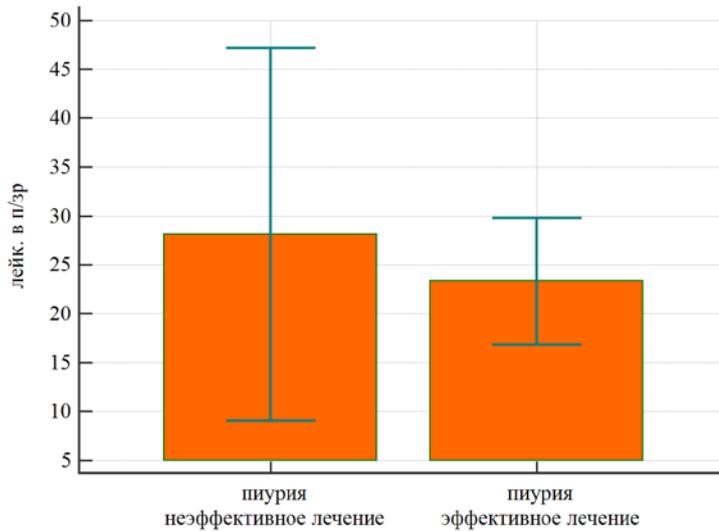


Рисунок 30 - Выраженность лейкоцитурии до начала лечения в группах эффективного и неэффективного лечения

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.

В 2010 и 2012 годах опубликованы предварительные и окончательные результаты клинического исследования, свидетельствующих о том, что цитратная терапия в сочетании с альфа 1-адреноблокаторами статистически значимо повышает частоту избавления от рентгеннегативных камней дистальных отделов мочеточника [58, 59]. Принимая во внимание этот факт, нам показалось интересным оценить эффективность цитратной терапии в зависимости от локализации конкрементов.

Для уточнения влияния локализации камней на эффективность литолиза, все пациенты, в зависимости от расположения конкрементов: камень лоханочно-мочеточникового сегмента, камень верхней трети мочеточника, камень средней трети мочеточника, множественные камни мочеточника, были разделены на 5 групп. Необходимо отметить, что ни у одного пациента с камнями лоханочно-мочеточникового сегмента и мочеточника после дренирования верхних мочевых

путей на стороне поражения мочеточниковым стентом по данным УЗИ не отмечено миграции конкрементов в чашечно-лоханочную систему.

Эффективность литолиза в зависимости от локализации конкрементов отражена на рисунке 31.

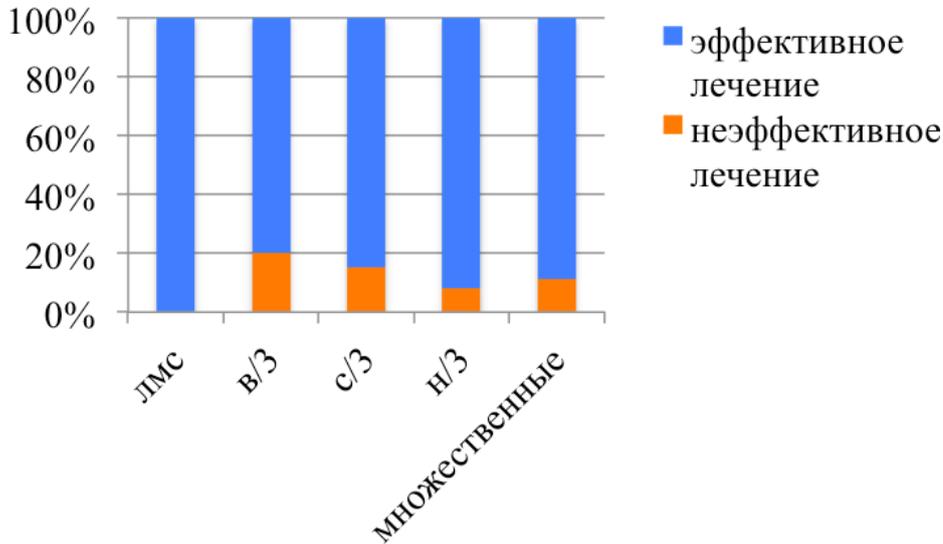


Рисунок 31 - Эффективность литолиза при различной локализации конкрементов

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.

Более высокая эффективность литолиза при локализации камней в зоне лоханочно-мочеточникового сегмента может быть связана с лучшим его омыванием мочой, и, как следствие, повышением зоны воздействия более щелочной мочи на поверхность конкремента, в то время как при локализации камней в средней и нижней трети мочеточника также возможно их «отхождение» при уменьшении размеров.

В таблице 7 обобщены данные об эффективности цитратной терапии в зависимости от локализации конкрементов у мужчин и женщин.

Таблица 7 – Эффективность цитратной терапии у мужчин и женщин в зависимости от локализации конкрементов, n

Локализация	Женщины			Мужчины			Отношение шансов (при 95 ДИ)
	эффективное	неэффективное	%	эффективное	неэффективное	%	
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.

В группе эффективного лечения камни почек на момент включения в исследования были выявлены у 47 пациентов (60,3%), в группе неэффективного – у 5 участников (45,5%) (ОШ=1,8, при 95% ДИ от 0,5 до 6,5). Камни ипсилатеральной почки имелись соответственно у 32 (41%) и 2 (18,2%) (ОШ=3,8, при 95 ДИ от 0,8 до 18,4), контрлатеральной – у 7 (8,97%) и 1 (9,1%) (ОШ=0,98, при 95 ДИ от 0,1 до 8,9), обеих почек – у 8 (10,3%) и 2 (18,2%) (ОШ=0,5, при 95 ДИ от 0,1 до 2,8) участников.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи эффективности лечения и наличие у пациентов камней как ипси- так и контрлатеральной почки.

Еще одним фактором, который предположительно может оказывать существенное влияние на эффективность литолитической терапии, являются

непосредственные характеристики конкрементов, включающие их размеры и плотность.

Распределение пациентов в группе эффективного и неэффективного лечения в зависимости от размеров конкрементов представлено в таблице 8 и на рисунке 32.

Таблица 8 – Сравнение размеров камней в группах эффективного и неэффективного лечения, мм

	Минимум	Максимум	$M \pm m$	Me	Mo
эффективное	3	25	$9,68 \pm 4,7$	8,2	8
неэффективное	4,5	18	$9,36 \pm 4,22$	9	9
в целом	3	25	$9,64 \pm 4,62$	8,4	8

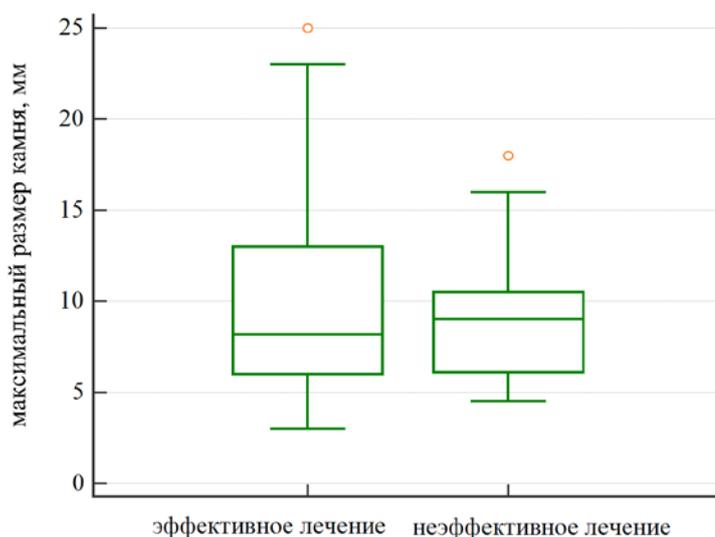


Рисунок 32 – Характеристика размеров конкрементов в группе эффективного и неэффективного лечения

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 HU ( $+489,97 \pm 109,44$  HU), в группе неэффективного – от +258 до +700 HU ( $+509,73 \pm 126,69$  HU) (рисунок 33).

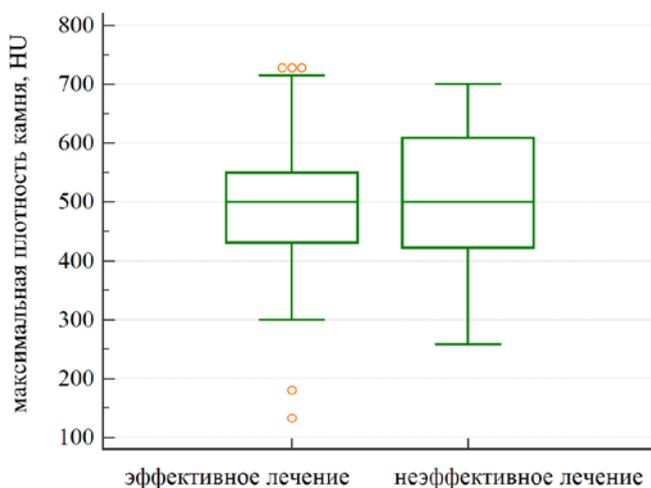


Рисунок 33 – Плотность конкрементов в группах эффективного и неэффективного лечения, HU

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 HU (3 квартиль) – 90,91%, наименее эффективной – при плотности выше +550 HU (4 квартиль) – 83,33%. Однако выявленные различия не достигли уровня статистической значимости (ОШ=2,0, при 95 ДИ от 0,33 до 12,2).

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности цитратной терапии при конкрементах мочеточников размером от 3 до 25 мм плотностью от +133 до +728 HU

Коэффициент, рассчитанный как отношение плотности к размеру конкремента, предложенный Nacada et al. [87], в группе эффективного лечения варьировал от 17 до 178 HU/мм ( $62,45 \pm 33,4$  HU/мм), в группе неэффективного – от 23 до 117 HU/мм ( $62,82 \pm 26,79$ ) (рисунок 34). Статистически значимых различий между группами не выявлено ( $U=397$ ,  $p=0,69$ )

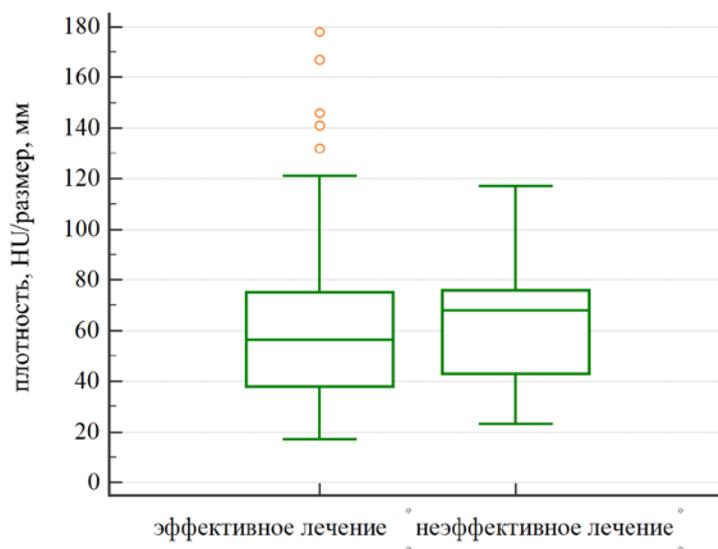


Рисунок 34 - Отношение плотности к размеру конкрементов в группах эффективного и неэффективного лечения

Сравнение в квартилях не выявило статистически значимых различий эффективности лечения, максимальная эффективность 90,91% зафиксирована при значении данного коэффициента менее 40 HU/мм (1 квартиль), минимальная – 86-87%, при значениях коэффициента от 40 и выше (ОШ=1,55, при 95% ДИ от 0,3 до 7,8).

Таким образом, данный коэффициент не является предиктором эффективности цитратной терапии и не может учитываться для оценки целесообразности ее назначения.

Обобщая все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что цитратная терапия является высокоэффективным методом лечения пациентов с уратными камнями мочеточников. Пол и возраст пациентов, наличие ожирения или сахарного диабета, плотность и размеры конкрементов не могут рассматриваться как предикторы эффективности данного вида лечения.

### 3.2 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, коэффициент, рассчитанный как частное от деления плотности конкремента на его размер.

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 35).

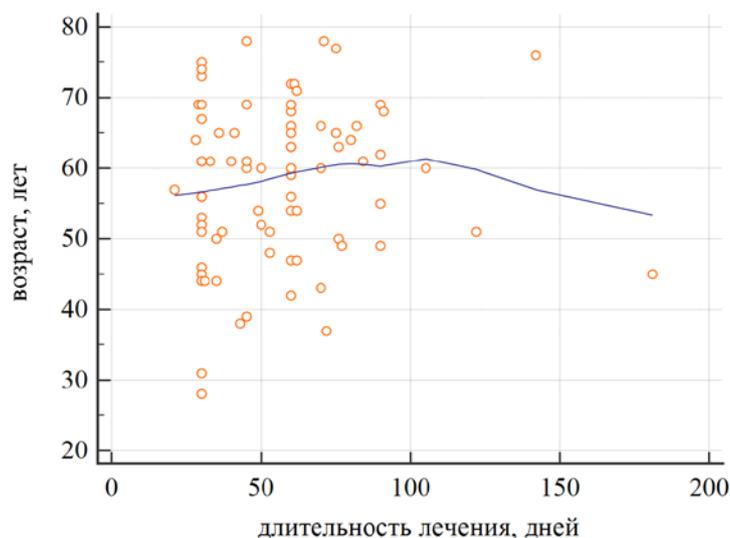


Рисунок 35 – Взаимосвязь между длительностью лечения и возрастом пациентов

Обнаруженные изменения могут быть связаны с тем фактом, что лицам более пожилого возраста, как правило, труднее объяснить принципы титрования цитратных препаратов, что приводит к более выраженным колебаниям рН мочи при проведении литолиза и, как следствие, удлинению сроков лечения.

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

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 36).

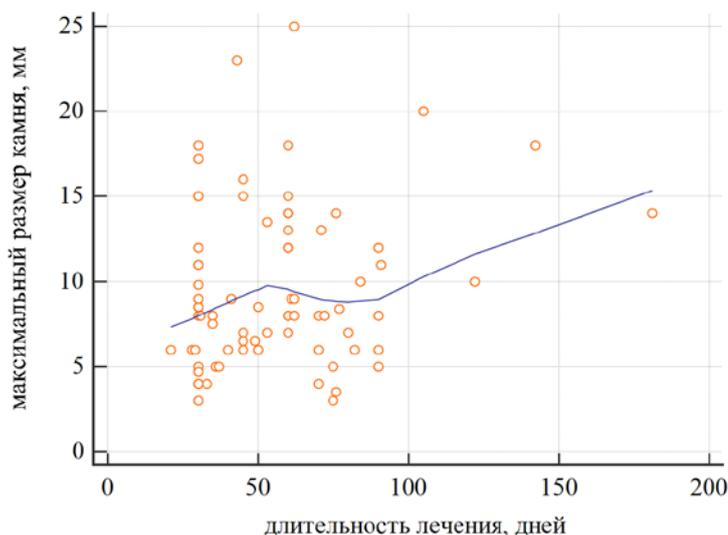


Рисунок 36 - Зависимость длительности лечения от размеров конкрементов

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 37).

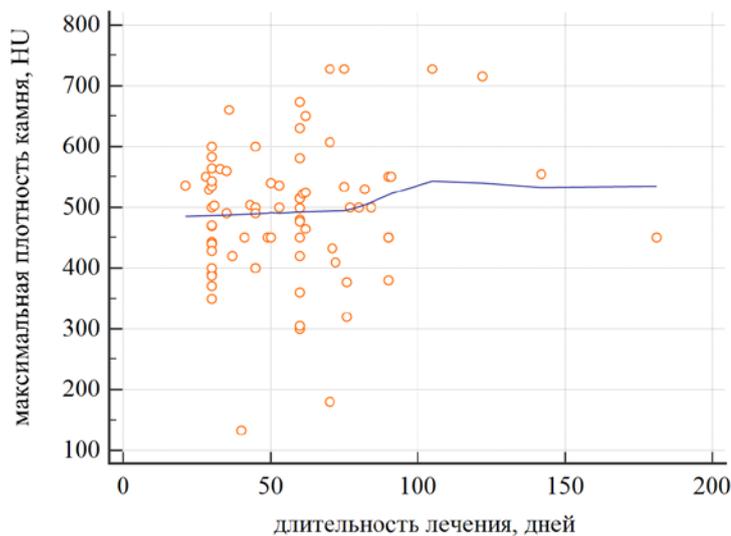


Рисунок 37 – Зависимость длительности лечения от максимальной плотности конкрементов

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 38).

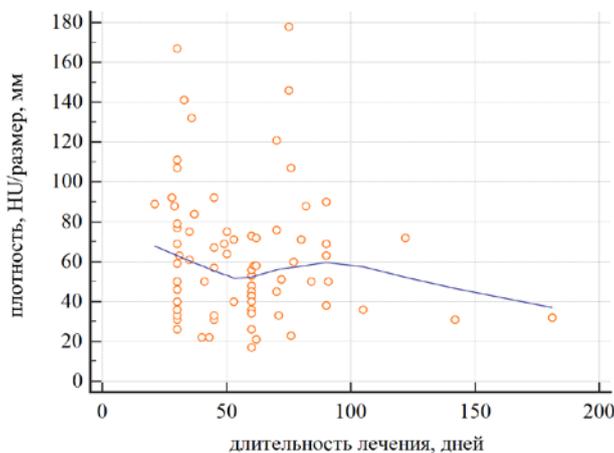


Рисунок 38 - Зависимость длительности лечения от коэффициента, рассчитанного как частное от деления плотности конкремента на его размер

Полученные данные свидетельствуют о том, что при рентггеннегативных 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.

### 3.3 Группа неэффективного лечения

Учитывая небольшое число случаев неэффективного лечения, каждый из них проанализирован отдельно.

**№1.** Пациент Б, 51 год, и/б №21809/2017. Верхние мочевые пути справа дренированы стентом по поводу ОПН на фоне камня средней трети правого мочеточника единственной функционирующей почки 8 мм плотностью +540 НУ. На протяжении 36 суток осуществлялась цитратная терапия. При контрольной КТ выявлено уменьшение размеров конкремента до 3 мм. Консервативная терапия прекращена в связи с неадекватным дренированием верхних мочевых путей справа стентом. Пациент отказался от дальнейшего приема цитратных препаратов. Выполнена ретроградная уретеролитоэкстракция справа.

По всей видимости, продолжение ЦТ в данной клинической ситуации в случае адекватного дренирования верхних мочевых путей на стороне поражения мочеточниковым стентом привело бы к растворению конкремента.

**№2.** Пациент Ж, 63 года, и/б 16690/2014. До обращения в течение 1,5 мес по поводу камня левой почки, левого мочеточника проводилась бесконтрольная ЦТ. На момент обращения выявлен камень средней трети левого мочеточника 9 мм плотностью 600 НУ, камень нижней чашечки левой почки 9 мм плотностью +625 НУ. В связи с рецидивирующими почечными коликами верхние мочевые пути слева дренированы стентом. На протяжении 64 суток проводилась цитратная терапия. При контрольной КТ: в нижней чашечке левой почки определяется конкремент неправильной формы размером 11 мм плотностью +550 НУ. Выполнена ДЛТ слева, конкремент дезинтегрирован, фрагменты отошли.

У данного пациента цитратная терапия позволила добиться растворения камня мочеточника, однако увеличение размеров камня почки потребовало последующего хирургического лечения. Наиболее вероятная причина неэффективности лечения - предшествующий бесконтрольный прием цитратных препаратов.

**№3.** Пациент З, 74 года, и/б 21042/2014. При уретероскопии по поводу камня верхней трети левого мочеточника 16 мм плотностью +560 НУ выявить его не удалось из-за анатомических особенностей мочеточника, не позволяющих провести инструмент, верхние мочевые пути слева дренированы стентом. Начата цитратная терапия, через 14 суток выполнена ДЛТ, конкремент дезинтегрирован, фрагменты отошли. Поводом к прекращению консервативной терапии явился временной фактор, необходимость возобновления лечения по поводу рака простаты.

**№4.** Пациентка К, 70 лет, и/б №70986/2016. В связи с плохо купируемой почечной коликой, обусловленной камнем средней трети правого мочеточника 11 мм плотностью +476 НУ, верхние мочевые пути справа дренированы стентом. Начата цитратная терапия. Консервативная терапия прекращена через 14 сут в

связи с неадекватным дренированием верхних мочевых путей справа стентом. Выполнена КЛТ справа. Судить об эффективности консервативной терапии в данной клинической ситуации не представляется возможным в связи с ее непродолжительностью.

**№5.** Пациентка Л, 34 года, и/б №38860/2015. В связи с часто рецидивирующими почечными коликами, обусловленными камнем верхней трети левого мочеточника 4,5 мм плотностью +400 НУ верхние мочевые пути слева дренированы стентом. На протяжении 60 суток осуществлялась цитратная терапия. При контрольной рентгенографии органов мочевой системы выявлен рентгенпозитивный камень 5 мм. Выполнена ДЛТ. Фрагменты конкремента отошли. Наиболее вероятная причина неэффективности – несоблюдение целевых значений рН мочи и, как следствие, преципитация на конкременте солей кальция.

**№6.** Пациент М, 59 лет, и/б №23462/2014. Госпитализирован с картиной острого пиелонефрита слева. При КТ: на уровне нижнего полюса почки в мочеточнике визуализируется 4 конкремента размером до 6 мм плотностью +700 НУ, в средней трети - цепочка конкрементов до 4,5 мм плотностью до +50 НУ, в устье мочеточника конкремент размером до 4 мм; во всех группах чашечек левой почки определяются конкременты 9-11 мм плотностью +700 - +750 НУ. На фоне дренирования верхних мочевых путей слева стентом на протяжении 81 суток проводилась ЦТ. При контрольной КТ: в нижних чашечках левой почки определяются множественные конкременты размером до 7 мм плотностью около +442 НУ, в лоханке - множественные конкременты до 8 мм плотностью около +505 НУ; в левом мочеточнике на уровне межпозвоночного диска L3-L4 определяется цепочка конкрементов на протяжении до 20 мм максимальным размером до 6 мм плотностью около +531 НУ. Учитывая выраженную гидронефротическую трансформацию слева, цитратная терапия прекращена, выполнена КЛТ. Вероятно, что в случае восстановленного оттока мочи из почки цитратная терапия могла бы привести к растворению остающихся конкрементов.

**№7.** Пациентка Н, 62 года, и/б №3164/2012. По поводу рецидивирующих почечных коликов на фоне камня верхней трети левого мочеточника 9 мм плотностью +493 НУ выполнено дренирование верхних мочевых путей слева мочеточниковым стентом. На протяжении 120 суток проводилась цитратная терапия. Камень уменьшился в размерах до 5 мм, цитратная терапия прекращена. При уретероскопии конкремент мигрировал в левую почку, выявлены выраженные воспалительные изменения в зоне «стояния» конкремента. Выполнена ДЛТ, конкремент дезинтегрирован, фрагменты отошли. При ретроспективном анализе медицинской документации причин неэффективности ЦТ не выявлено. Возможно, что продолжение цитратной терапии привело бы к растворению конкремента.

**№8.** Пациент П, 74 года, и/б №70312/2016. Планировалась КЛТ по поводу камня нижней трети правого мочеточника 6 мм плотностью +258 НУ, в связи с гипертоническим кризом, брадикардией, пособие ограничено дренированием верхних мочевых путей справа мочеточниковым стентом. На протяжении 33 суток проводилась цитратная терапия без существенного эффекта. Выполнена КЛТ слева. При ретроспективном анализе медицинской документации причин неэффективности ЦТ не выявлено.

**№9.** Пациент Р, 74 года, и/б №8905/2017. До обращения в клинику в амбулаторных условиях на протяжении 2-х недель по поводу камня верхней трети правого мочеточника 9 мм плотностью 650 НУ проводилась цитратная терапия на фоне невозстановленного оттока мочи из почки. В связи с рецидивирующими почечными коликами верхние мочевые пути справа дренированы стентом. На протяжении 31 суток проводилась ЦТ без эффекта. При контрольной КТ: в большой верхней чашечке отмечен рентгеноконтрастный конкремент 10 мм плотностью 550НУ, в лоханочно-мочеточниковом сегменте – конкремент 11 мм плотностью 650 НУ. Выполнена ЧНЛТ справа. При анализе фрагментов удаленных конкрементов– 80% - безводная МК, 20% - фосфат кальция. Наиболее вероятная причина неэффективности – несоблюдение принципов литолиза до

обращения в университет и, как следствие, преципитация на конкременте солей кальция.

**№10.** Пациент Р, 68 лет, и/б № 5163/2015. Обратился с жалобами на рецидивирующие почечные колики слева. При обследовании выявлен камень средней чашечки левой почки 5 мм плотностью 100 НУ, камень верхней трети левого мочеточника 6,5 мм плотностью 500 НУ. После предварительного дренирования верхних мочевых путей слева на протяжении 59 сут проводилась цитратная терапия. При контрольной рентгенографии выявлены рентгенпозитивные камни левой почки и левого мочеточника. По данным КТ: в средней чашечке левой почки сохраняется конкремент 5,5 мм плотностью 650 НУ, в верхней трети левого мочеточника на уровне диска L3-L4 кнаружи от катетера стента определяется камень 6,5 мм плотностью 550 НУ. Выполнена ДЛТ, конкременты дезинтегрированы, фрагменты отошли. Послеоперационный период осложнился развитием субкапсулярной гематомы, разрешившейся на фоне консервативных мероприятий. Наиболее вероятная причина неэффективности – несоблюдение целевых значений рН мочи и, как следствие, преципитация на конкременте солей кальция.

**№11.** Пациент С, 73 года, и/б № 36805/2014. По результатам стационарного обследования выявлен камень верхней трети левого мочеточника 18 мм плотностью 405 НУ. Учитывая высокий риск развития обструктивного пиелонефрита на фоне выраженных ретенционных изменений верхних мочевых путей слева, рецидивирующие почечные колики слева, верхние мочевые пути слева дренированы стентом. В течение 52 суток проводилась цитратная терапия. При контрольной КТ: на уровне поперечного отростка L3 в левом мочеточнике определяется конкремент размером 9 мм плотностью 623 НУ. Выполнена ДЛТ, конкремент дезинтегрирован, фрагменты отошли. По всей видимости, продолжение ЦТ в данной клинической ситуации привело бы к растворению конкремента.

Анализ вышеописанных клинических наблюдений позволяет сделать заключение о том, что наиболее частой причиной неэффективной терапии в нашем клиническом исследовании являлась преждевременное прекращение лечения в следствие различных причин – 5 пациентов (45%) и преципитация на конкрементах солей кальция – 4 участника (36%). У 2-х пациентов выявить причину неэффективности ЦТ не удалось.

### 3.4 Клинические примеры

Клинические наблюдения, демонстрирующие возможности цитратной терапии у пациентов с рентгеннегативными камнями мочеточников, приведены ниже.

**Наблюдение №1.** Пациент И, 38 лет, и/б № 10957/2015.

Клинический диагноз: МКБ. Камень верхней трети правого мочеточника. Камни правой почки. Хронический пиелонефрит.

Из анамнеза: в 2010 году диагностирован камень правой почки, оперативное лечение не предлагалось, осуществлялось динамическое наблюдение. В течение месяца беспокоят рецидивирующие почечные колики справа, периодическим повышением температуры тела до субфебрильных цифр. При амбулаторном обследовании выявлен камень верхней трети правого мочеточника.

По результатам лабораторных исследований выявлены следующие отклонения от нормы:

- изменения в анализе мочи (рН – 5, лейкоциты – 12-20 в п/зр, эритроциты – покрывают все поля зрения);
- повышение уровня креатинина сыворотки крови до 1,29 мг/дл.

При ультразвуковом исследовании: почки обычных размеров и положения, паренхима их однородная, достаточной толщины. Отмечается дилатация чашечно-лоханочной системы справа: лоханка 20 мм, чашечки 5 мм. В верхней трети правого мочеточника визуализируется гиперэхогенное образование 25 мм, дающее акустическую дорожку.

По данным КТ (рисунок 39, 40) выявлен камень верхней трети правого мочеточника 6 x 6,5 x 23 мм плотностью +504 НУ, микролиты средней и верхней групп чашечек правой почки до 2 мм.



Рисунок 39 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Нативная фаза исследования, мультипланарная реформация. Камень верхней трети правого мочеточника (указан стрелкой)

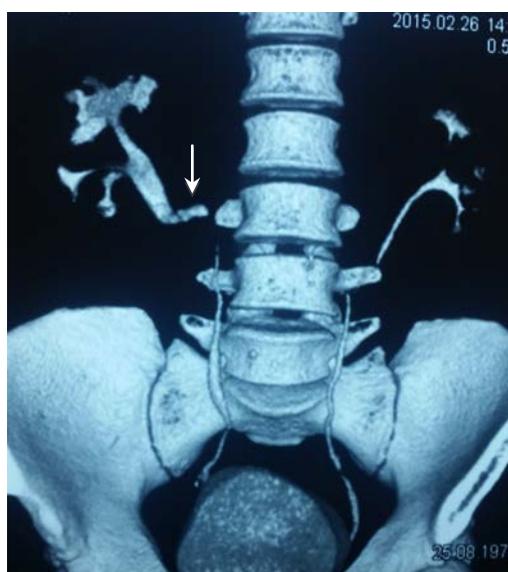


Рисунок 40 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Выделительная фаза исследования, 3-Д реконструкция. Камень верхней трети правого мочеточника (указан стрелкой)

Учитывая высокий риск развития острого обструктивного пиелонефрита, верхние мочевые пути справа дренированы стентом.

При контрольной рентгенографии органов мочевой системы (рисунок 41) тени, подозрительные на конкременты, не визуализируются.



Рисунок 41 – Обзорный снимок органов мочевой системы. Тени, подозрительные на конкременты, не визуализируются. В проекции верхних мочевых путей справа определяется тень мочеточникового стента

Пациенту проведен курс антибактериальной, противовоспалительной терапии. После стабилизации состояния, подтверждения стойко кислой рН мочи, начата литолитическая терапия.

На протяжении 43 суток пациент принимал цитратные препараты, поддерживая рН мочи на уровне 6,8-7,1.

При контрольная КТ (рисунок 42), конкременты в верхних мочевых путях справа не выявлены.



Рисунок 42 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Артериальная фаза, 3-Д реконструкция. Конкременты отсутствуют. Верхние мочевые пути справа дренированы стентом

Мочеточниковый стент удален.

**Наблюдение №2.** Пациент К, 60 лет, и/б № 52830/2015.

Клинический диагноз: МКБ. Камень лоханочно-мочеточникового сегмента слева.

Госпитализирован с жалобами на периодическую интенсивную боль в левой поясничной области.

Из анамнеза: страдает МКБ с 2005 года. В 2014 году по поводу камня левого мочеточника выполнена КЛТ.

По результатам лабораторного обследования: существенных отклонений от нормы в анализах крови и мочи не выявлено.

При УЗИ: почки обычных размеров и положения, подвижны при дыхании. Паренхима однородная, толщиной 1,8 см. Дилатации чашечно-лоханочной системы справа нет. Слева лоханка 2,0 см, чашечки 1,0 см. В лоханочно-мочеточниковом сегменте визуализируется гиперэхогенное образование 2,6 см, дающее четкую акустическую дорожку.

На обзорном снимке органов мочевой системы тени, подозрительные на конкременты, не обнаружены.

При КТ (см. рисунок 43) выявлен камень лоханочно-мочеточникового сегмента слева 20 мм плотностью 728 НУ.

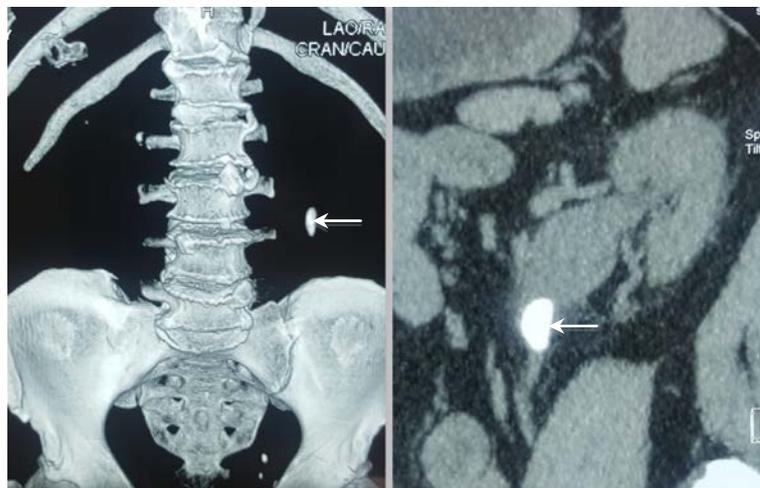


Рисунок 43 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Нативная фаза исследования, 3-Д реконструкция и мультипланарная реформация. Камень лоханочно-мочеточникового сегмента слева (указан стрелками)

Пациент, информированный о всех возможных вариантах лечения, выбрал литолитическую терапию.

После предварительного дренирования верхних мочевых путей слева стентом на протяжении 105 суток проводилась цитратная терапия.

При контрольной КТ (рисунок 44) камни в левом мочеточнике не определяются, в нижней чашечке левой почки визуализируется микролит 3 мм.

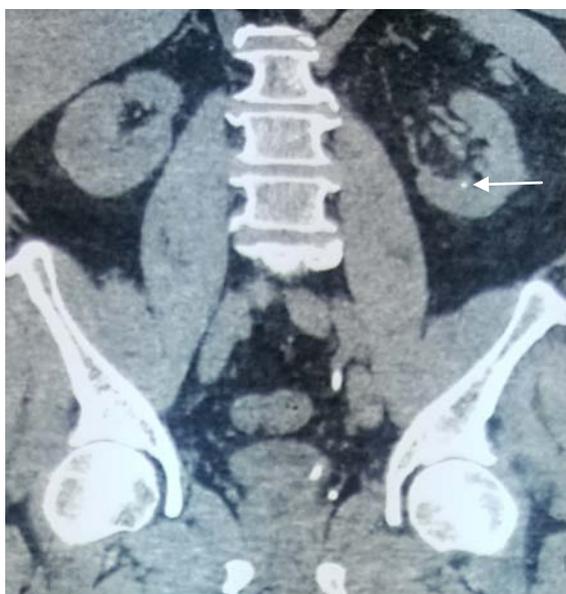


Рисунок 44 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Нативная фаза исследования, мультипланарная реформация. Камень нижней чашечки левой почки (указан стрелкой), фрагментарно визуализируется мочеточниковый стент

Мочеточниковый стент удален. Через 30 суток продолженной цитратной терапии конкремент левой почки растворился.

**Наблюдение №3.** Пациентка Б, 72 года, и/б № 27794/2016.

Клинический диагноз:

**Основное заболевание:** Мочекаменная болезнь. Камень нижней трети левого мочеточника. Камни левой почки.

**Сочетанное заболевание:** Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II-III функционального класса. Атеросклероз коронарных артерий.

**Фоновое заболевание:** Гипертоническая болезнь III степени, 3 стадии повышения АД, очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Осложнения:** Уретерогидронефроз слева. Хронический обструктивный пиелонефрит. Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий. Хроническая сердечная недостаточность II ФК по NYHA.

**Сопутствующие заболевания:** Атеросклероз аорты и мозговых артерий. Сахарный диабет 2 типа (HbA1c <7,5%). Гормональнонеактивная опухоль левого надпочечника. Цистоцеле III ст. Артроз коленных суставов III-IV ст.

Обратилась с жалобами на периодически возникающую тянущую боль в левой поясничной области, учащенное мочеиспускание.

Из анамнеза: в апреле 2015 года впервые в жизни возникла интенсивная боль в левой поясничной области, купированная спазмоанальгетиками. При обследовании убедительных данных за МКБ не получено. При КТ в апреле 2016 года диагностирован камень левого мочеточника, камень левой почки.

На основании клинико-лабораторных методов исследований выявлены следующие отклонения от нормы:

- клинический анализ крови: лейкоциты –  $11,1 \times 10^9$  /л, гемоглобин – 102 г/л, СОЭ – 50 мм/ч;
- биохимический анализ крови: глюкоза – 8,3 ммоль/л, HbA1c – 8,2%, мочевиная кислота – 486 мкмоль/л, креатинин – 2,38 мг/дл, азот мочевины – 16,0 ммоль/л;
- общий анализ мочи: pH – 5, белок – 0,195 о/оо, лейкоциты – 50-70 в п/зр, эритроциты измененные – 40-50 в п/зр, соли – кристаллы мочевой кислоты много.

По данным ультразвукового исследования: почки обычных размеров и положения, подвижны при дыхании. Дилатации чашечно-лоханочной системы справа нет. ЧЛС слева расширена: чашечки до 1 см, лоханка 2,5 см, верхняя треть мочеточника 6 мм. В проекции нижней чашечки определяется гиперэхогенная структура с четкой акустической дорожкой, размером 1,35 см.

При рентгенографии органов мочевой системы (рисунок 45) теней, подозрительных на конкременты, не выявлено.



Рисунок 45 – Обзорная рентгенограмма органов мочевой системы. Тени, подозрительные на конкременты, не определяются

По данным КТ (рисунок 46, 47): в нижних чашечках левой почки визуализируется микролит 2 мм, в шейке нижней чашечки – камень размером 11 x 8 мм плотностью 506 HU; в нижней трети левого мочеточника на расстоянии около 19 мм от устья определяется конкремент размером 7 x 5 x 9 мм плотностью 523 HU.

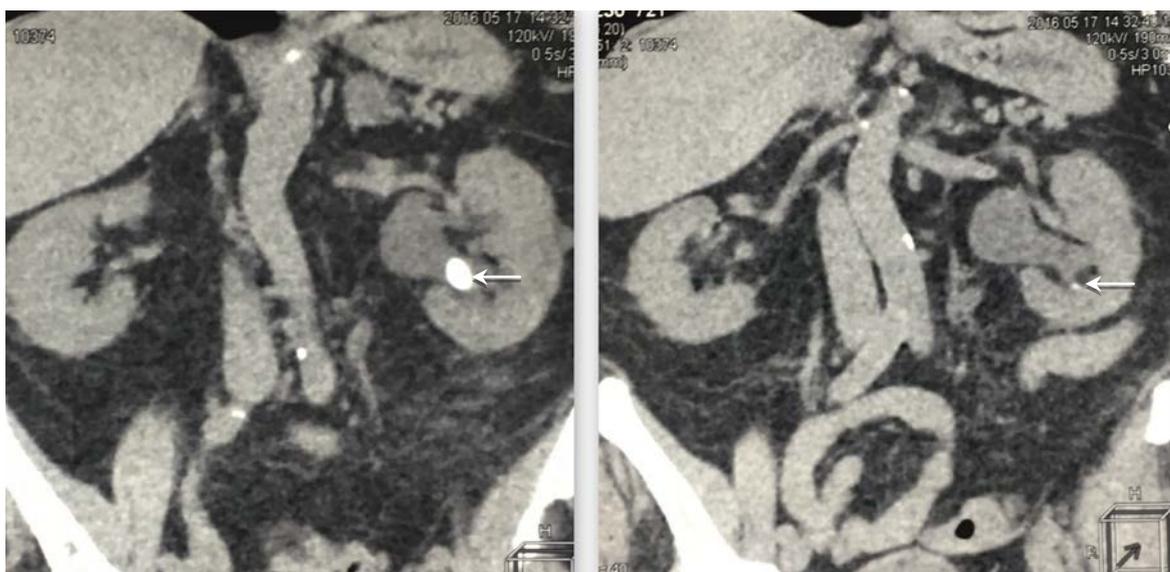


Рисунок 46 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Нативная фаза исследования, мультипланарная реформация. Камни левой почки (указаны стрелками)

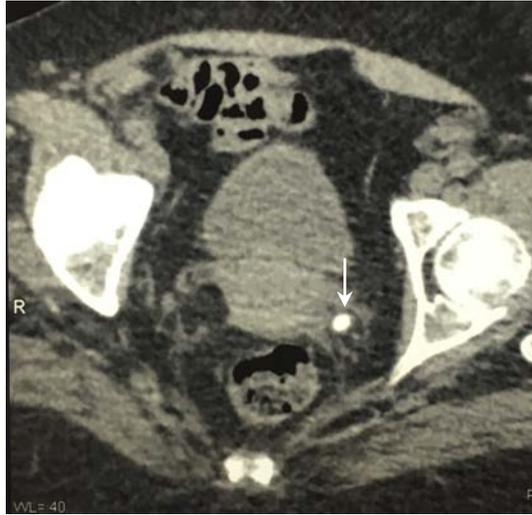


Рисунок 47 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Нативная фаза исследования, аксиальный срез. Камень нижней трети левого мочеточника (указан стрелкой)

Учитывая отягощенный соматический фон, высокий риск развития осложнений при оперативном пособии, принято решение о целесообразно проведения у пациентки цитратной терапии.

После предварительного дренирования верхних мочевых путей слева стентом на протяжении 61 суток осуществлялась литолитическая терапия.

При контрольной мультиспиральной КТ (рисунок 48) данных за конкременты верхних мочевых путей слева не выявлено.



Рисунок 48 – Мультиспиральная компьютерная томограмма. Нативная фаза исследования, 3-Д реконструкция. Конкременты отсутствуют. Верхние мочевые пути слева дренированы стентом

Мочеточниковый стент удален.

#### Глава 4. 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  $\geq 25$  (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 комплайнс 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 ( $\leq 6$ ) 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 сокращений и условных обозначений**

$r_s$  - коэффициент ранговой корреляции Спирмана

t – критерий Стьюдента

p – уровень значимости

U – критерий Манна-Уитни

HU - единица Хаусфилда

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

### Список литературы

1. Багиров Р. Современные методы лечения уратного уролитиаза. Автореферат дисертации канд. мед. наук Москва. 2007.
2. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников. Москва; 2011:88.
3. Гайтон А.К., Холл Д.Э. Медицинская физиология: Logobook. ru; 2008.
4. Глыбочко П. В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Фролова Е.А. Современная консервативная (цитратная) терапия при уратных камнях мочеточников. Урология. 2014 (5): 10-13
5. Голованов С., Сивков А., Дзеранов Н., Яненко Э., Дрожжева В. Распространенность метаболических типов мочекаменной болезни в московском регионе: сравнительный анализ за период с 1990 по 2000 годы. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;3:27-32.
6. Дзеранов Н. К., Рапопорт, Л. М., Цариченко, Д. Г., Фролова, Е. А. Литолитическая терапия при уратных камнях мочеточника. Фарматека. 2011; 20: 74-76.
7. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Современные представления о механизмах почечного транспорта мочевой кислоты. Клиническая нефрология. 2016(1):49-58.
8. Калинина С.Н., Кореньков Д.Г., Мелконян А.Б. Опыт применения цитратной смеси Блемарен у больных с камнями мочеточников. Клиническая нефрология. 2013(5):30-2.
9. Каратаев А.Р. Опыт применения цитратной терапии у больных уратным уролитиазом. Хабаршысы. 2011:104.
10. Клименко П.М., Чабанов В.А., Акиншевич И.Ю. Возможности консервативного лечения больных уратным нефролитиазом. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2009(6):8-12.

11. Кузьмина Ф.М. Метафилактика мочекаменной болезни на основе прогнозирования риска рецидива заболевания: Кузьмина Фарида Мансуровна Саратов; 2010.

12. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Департамент развития медицинской помощи и курортного дела, ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрава. Заболеваемость населения России в 2010 году. Статистические материалы. Часть I, II. 2011.

13. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть I, II. 2018.

14. Ненашева Н.П., Поповкин Н.Н., Орлова Е.В., Носова Т.А. Динамика урологической заболеваемости по регионам Российской Федерации. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы Саратов. 1998:215-6.

15. Пихлак Э.Г. Подагра. Москва: Медицина; 1970.

16. Пытель Ю.А., Чакалева И.И., Шемякин Ф.М. Влияние цитратов на некоторые биохимические процессы в организме больных уратным нефролитиазом. Неоперативные методы лечения мочекаменной болезни и медикаментозная профилактика ее рецидивов//Матер. симпоз. 1972:43-6.

17. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Ошибки и осложнения при рентгенологическом исследовании почек и мочевых путей: Рипол Классик; 1987.

18. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Уратный нефролитиаз. М: Медицина. 1995:145.

19. Северин С.Е. Биологическая химия с упражнениями и задачами 2011.

20. Фролова Е. А., Цариченко, Д. Г., Саенко, В. С., Рапопорт, Л. М. Уратный нефролитиаз-патогенез и возможности консервативного лечения. Урология. 2018 (5): 146-152.

21. Чабанов В. Уратный нефролитаз. Дисс канд мед наук М. 1982.
22. Чепуров А.К., Пронкин ЕА, Болотов АД. Современная перспектива применения цитратных смесей в лечении мочекаменной болезни. Урология. 2015(3):93-6.
23. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney international*. 2004;65(2):386-92.
24. Abou-Elela A. Epidemiology, Pathophysiology And Management Of Uric Acid Urolithiasis: A Narrative Review. *Journal of Advanced Research*. 2017.
25. Alvarez-Nemegyei J, Medina-Escobedo M, Villanueva-Jorge S, Vazquez-Mellado J. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? *The Journal of rheumatology*. 2005;32(11):2189-91.
26. Anagnostou T, Thompson T, Ng C-F, Moussa S, Smith G, Tolley DA. Safety and outcome of percutaneous nephrolithotomy in the elderly: retrospective comparison to a younger patient group. *Journal of Endourology*. 2008;22(9):2139-46.
27. Anesthesiologists ASo. ASA physical status classification system. ASA Park Ridge; 2014.
28. Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Aron M, Singh TP. Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India. *International journal of urology*. 2005;12(1):12-6.
29. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, Pace KT, Pais Jr VM, Pearle MS, Preminger GM. Surgical management of stones: american urological association/endourological society guideline, Part I. *The Journal of urology*. 2016;196(4):1153-60.
30. Asplin JR, Penniston K, Goldfarb DS. Monosodium urate stones are rare, and urine pH is not low in cystinuria. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62(1):179-80.
31. Becker G. Uric acid stones. *Nephrology*. 2007;12(s1).

32. Bobulescu IA, Dubree M, Zhang J, McLeroy P, Moe OW. Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange and ammonium secretion. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2008;294(6):F1315-F22.
33. Bobulescu IA, Dubree M, Zhang J, McLeroy P, Moe OW. Reduction of renal triglyceride accumulation: effects on proximal tubule Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange and urinary acidification. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2009;297(5):F1419-F26.
34. Bobulescu IA, Maalouf NM, Capolongo G, Adams-Huet B, Rosenthal TR, Moe OW, Sakhaee K. Renal ammonium excretion after an acute acid load: blunted response in uric acid stone formers but not in patients with type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2013;305(10):F1498-F503.
35. Buchholz N, Abbas F, Afzal M, Khan R, Rizvi I, Talati J. The prevalence of silent kidney stones--an ultrasonographic screening study. *JPMMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2003;53(1):24.
36. Buldu I, Tepeler A, Karatag T, Bodakci MN, Hatipoglu NK, Penbegul N, Akman T, Istanbuluoglu O, Armagan A. Does aging affect the outcome of percutaneous nephrolithotomy? *Urolithiasis*. 2015;43(2):183-7.
37. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(5):1422-8.
38. Cameron MA, Baker LA, Maalouf NM, Moe OW, Sakhaee K. Circadian variation in urine pH and uric acid nephrolithiasis risk. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(8):2375-8.
39. Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urologic Clinics of North America*. 2007;34(3):335-46.
40. Canvasser NE, Alken P, Lipkin M, Nakada SY, Sodha HS, Tepeler A, Lotan Y. The economics of stone disease. *World Journal of Urology*. 2017:1-9.
41. Cicerello E, Merlo F, Maccatrozzo L. Urinary alkalization for the treatment of uric acid nephrolithiasis. *Arch Ital Urol Androl*. 2010;82(3):145-8.

42. Chandhoke PS. When is medical prophylaxis cost-effective for recurrent calcium stones? *The Journal of urology*. 2002;168(3):937-40.
43. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
44. Chobanian MC, Hammerman MR. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1987;253(6):F1171-F7.
45. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease
46. Coley NG. Medical chemists and the origins of clinical chemistry in Britain (circa 1750–1850). *Clinical chemistry*. 2004;50(5):961-72.
47. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney international*. 2008;73(4):489-96.
48. Daudon M, Doré J-C, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urological research*. 2004;32(3):241-7.
49. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urological research*. 2006;34(3):193-9.
50. Daudon M, Lacour B, Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(2):468-9.
51. De La Rosette J, Denstedt J, Geavlete P, Keeley F, Matsuda T, Pearle M, Preminger G, Traxer O, group CUs. The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study: indications, complications, and outcomes in 11,885 patients. *Journal of endourology*. 2014;28(2):131-9.
52. Desai RA, Assimos DG. Accuracy of urinary dipstick testing for pH manipulation therapy. *Journal of endourology*. 2008;22(6):1367-70.
53. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205.

54. Dion M, Ankawi G, Chew B, Paterson R, Sultan N, Hoddinott P, Hassan Razvi M. CUA guideline on the evaluation and medical management of the kidney stone patient–2016 update. *CUAJ*. 2016;10(11-12):E348.
55. Dhar NB, Thornton J, Karafa MT, Strem SB. A multivariate analysis of risk factors associated with subcapsular hematoma formation following electromagnetic shock wave lithotripsy. *The Journal of urology*. 2004;172(6):2271-4.
56. Drake T, Jain N, Bryant T, Wilson I, Somani BK. Should low-dose computed tomography kidneys, ureter and bladder be the new investigation of choice in suspected renal colic?: A systematic review. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*. 2014;30(2):137.
57. Eisenberg H, Connor TB, Howard JE. A useful agent for oral alkali therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1955;15(4):503-5.
58. Elbenday M, Elgamal O, Elbadry A, Attia M. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. *The Journal of Urology*. 2010;183(4):e509.
59. El-Gamal O, El-Bendary M, Ragab M, Rasheed M. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. *Urological research*. 2012;40(3):219-24.
60. Federle M, McAninch J, Kaiser J, Goodman P, Roberts J, Mall J. Computed tomography of urinary calculi. *American Journal of Roentgenology*. 1981;136(2):255-8.
61. Fisang C, Anding R, Müller SC, Latz S, Laube N. Urolithiasis—an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015;112(6):83.
62. Fwu C-W, Eggers PW, Kimmel PL, Kusek JW, Kirkali Z. Emergency department visits, use of imaging, and drugs for urolithiasis have increased in the United States. *Kidney international*. 2013;83(3):479-86.
63. Grasso M, Goldfarb D. *Urinary Stones: Medical and Surgical Management*: John Wiley & Sons; 2014.

64. Gutman AB. Uric acid nephrolithiasis in gout: predisposing factors. *Annals of internal medicine*. 1967;67(6):1133-48.
65. Halabe A, Sperling O. Uric acid nephrolithiasis. *Mineral and electrolyte metabolism*. 1994;20(6):424-31.
66. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *European urology*. 2002;41(4):351-62.
67. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann K-U, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *European urology*. 2003;44(6):709-13.
68. Janetschek G, Frauscher F, Knapp R, Hofle G, Peschel R, Bartsch G. New onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy: age related incidence and prediction by intrarenal resistive index. *The Journal of urology*. 1997;158(2):346-51.
69. Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *American journal of kidney diseases*. 2004;44(5):799-805.
70. Karakaş HB, Çiçekbilek İ, Tok A, Alışkan T, Akduman B. Comparison of intraoperative and postoperative complications based on ASA risks in patients who underwent percutaneous nephrolithotomy. *Turkish journal of urology*. 2016;42(3):162.
71. Kisa E, Yücel C, Budak S, Ucar M, Keskin MZ, Cakmak O, Koc G, Kozacioglu Z. The effect of the American Society of Anesthesiology classification scores on complications associated with percutaneous nephrolithotomy. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2018;90(2):112-6.
72. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *The Journal of urology*. 2011;185(4):1304-11.

73. Krivosikova Z, Spustova V, Dzurik R. Participation of P-dependent and P-independent glutaminases in rat kidney ammoniogenesis and their modulation by metabolic acidosis, hippurate and insulin. *Physiological research*. 1998;47:177-84.
74. Kuruma H, Arakawa T, Kubo S, Hyodo T, Matsumoto K, Satoh T, Egawa S, Baba S. Ammonium acid urate urolithiasis in Japan. *International journal of urology*. 2006;13(5):498-501.
75. Lalli A. Symposium on renal lithiasis. Roentgen aspects of renal calculous disease. *The Urologic clinics of North America*. 1974;1(2):213-27.
76. Levinson DJ, Sorensen LB. Renal handling of uric acid in normal and gouty subject: evidence for a 4-component system. *Annals of the rheumatic diseases*. 1980;39(2):173-9.
77. Lieske JC, de la Vega LSP, Gettman MT, Slezak JM, Bergstralh EJ, Melton LJ, Leibson CL. Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: a population-based case-control study. *American journal of kidney diseases*. 2006;48(6):897-904.
78. Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA, Moyer TP. Stone composition as a function of age and sex. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(12):2141-6.
79. Lotan Y, Gettman MT, Roehrborn CG, Cadeddu JA, Pearle MS. Management of ureteral calculi: a cost comparison and decision making analysis. *The Journal of urology*. 2002;167(4):1621-9.
80. Ludwig WW, Matlaga BR. Urinary Stone Disease: Diagnosis, Medical Therapy, and Surgical Management. *Medical Clinics*. 2018;102(2):265-77.
81. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2004;13(2):181-9.
82. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Metabolic basis for low urine pH in type 2 diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(7):1277-81.

83. Maalouf NM. Metabolic syndrome and the genesis of uric acid stones. *Journal of Renal Nutrition*. 2011;21(1):128-31.
84. Marchini GS, Sarkissian C, Tian D, Gebreselassie S, Monga M. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study. *The Journal of urology*. 2013;189(4):1334-9.
85. Moran ME. Uric acid stone disease. *Frontiers in Bioscience*. 2003;8:1339-55.
86. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Research & Therapy*. 2006;8(1):1.
87. Nakada SY, Hoff DG, Attai S, Heisey D, Blankenbaker D, Pozniak M. Determination of stone composition by noncontrast spiral computed tomography in the clinical setting. *Urology*. 2000;55(6):816-9.
88. Omar M. Optimization of uric acid dissolution therapy by hand held digital pH meter. *The Journal of Urology*. 2018;199(4):e413.
89. Ordon M, Andonian S, Blew B, Schuler T, Chew B, Pace KT. Canadian Urological Association Guideline: Management of Ureteral Calculi.
90. Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney international*. 2001;60(2):757-61.
91. Pak C, Sakhaee K, Moe O, Preminger G, Poindexter J, Peterson R, Pietrow P, Ekeruo W. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology*. 2003;61(3):523.
92. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC, Project UDoA. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *The Journal of urology*. 2005;173(3):848-57.
93. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denu-Ciocca CJ, Matlaga BR, Monga M, Penniston KL, Preminger GM, Turk TM. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *The Journal of urology*. 2014;192(2):316-24.
94. Petritsch PH. Uric acid calculi: results of conservative treatment. *Urology*. 1977;10(6):536-8.

95. Pichette V, Bonnardeaux A, Cardinal J, Houde M, Nolin L, Boucher A, Ouimet D. Ammonium acid urate crystal formation in adult North American stone-formers. *American journal of kidney diseases*. 1997;30(2):237-42.
96. Poletti P-A, Platon A, Rutschmann OT, Schmidlin FR, Iselin CE, Becker CD. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *American Journal of Roentgenology*. 2007;188(4):927-33.
97. Portis A, Hermans K, Culhane-Pera K, Curhan G. Stone disease in the Hmong of Minnesota: initial description of a high-risk population. *Journal of endourology/Endourological Society*. 2004;18(9):853.
98. Prattley S, Voss J, Cheung S, Geraghty R, Jones P, Somani BK. Ureterscopy and stone treatment in the elderly ( $\geq 70$  years): prospective outcomes over 5-years with a review of literature. *International braz j urol*. 2018;44(4):750-7.
99. Preminger GM, Tiselius H-G, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, Knoll T, Lingeman JE, Nakada SY. 2007 Guideline for the Management of Ureteral Calculi. *European urology*. 2007;52:1610-31.
100. Prezioso D, Illiano E, Piccinocchi G, Cricelli C, Piccinocchi R, Saita A, Micheli C, Trinchieri A. Urolithiasis in Italy: An epidemiological study. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2014;86(2):99-102.
101. Ray AA, Ghiculete D, Pace KT, Honey RJDA. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. *Urology*. 2010;76(2):295-300.
102. Resorlu B, Diri A, Atmaca AF, Tuygun C, Oztuna D, Bozkurt OF, Unsal A. Can we avoid percutaneous nephrolithotomy in high-risk elderly patients using the Charlson comorbidity index? *Urology*. 2012;79(5):1042-7.
103. Robertson W, Peacock M, Heyburn P. Clinical and metabolic aspects of urinary stone disease in Leeds. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1980;53:199-206.
104. Rodman JS, Williams JJ, Peterson CM. Dissolution of uric acid calculi. *The Journal of urology*. 1984;131(6):1039-44.

105. Rodman JS. Intermittent versus continuous alkaline therapy for uric acid stones and ureteral stones of uncertain composition. *Urology*. 2002;60(3):378-82
106. Sakamoto S, Miyazawa K, Yasui T, Iguchi T, Fujita M, Nishimatsu H, Masaki T, Hasegawa T, Hibi H, Arakawa T. Chronological changes in the epidemiological characteristics of upper urinary tract urolithiasis in Japan. *International Journal of Urology*. 2018;25(4):373-8.
107. Sakhaee K, Nicar M, Hill K, Pak CY, Sakhaee K. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney international*. 1983;24(3):348-52.
108. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney international*. 2002;62(3):971-9.
109. Sakhaee K. *Uric Acid Nephrolithiasis: Basic and Clinical Aspects*. Urolithiasis: Springer; 2012:155-64.
110. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, Project UDiA. Prevalence of kidney stones in the United States. *European urology*. 2012;62(1):160-5.
111. Segal AJ, Spataro RF, Linke CA, Frank IN, Rabinowitz R. Diagnosis of nonopaque calculi by computed tomography. *Radiology*. 1978;129(2):447-50.
112. Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *The Journal of urology*. 2002;168(4):1307-14.
113. Soliman NA, Rizvi SA. *Endemic bladder calculi in children*. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2016.
114. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World Journal of Urology*. 2017:1-20.
115. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney International*. 2003;63(5):1817.
116. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU international*. 2003;91(8):758-67.

117. Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, Rovera F, Montanari E, Zanetti G. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. *The Journal of urology*. 1999;162(1):27-30.
118. Türk C, Knoll T, Petrik A. Guidelines on Urolithiasis EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress. Barcelona; 2010.
119. Türk C., Skolarikos A., Neisius A., Petrik A., Seitz C., Thomas K. EAU guidelines on urolithiasis 2020. Available at: [uroweb.org/guideline/urolithiasis/](http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/). 2020.
120. Uhlř K. The peroral dissolution of renal calculi. *The Journal of urology*. 1970;104(2):239-47.
121. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric acid nephrolithiasis: A systemic metabolic disorder. *Clinical reviews in bone and mineral metabolism*. 2011;9(3-4):207-17.
122. Whitehurst L, Jones P, Somani BK. Mortality from kidney stone disease (KSD) as reported in the literature over the last two decades: a systematic review. *World journal of urology*. 2018:1-18.
123. Wu W, Yang B, Ou L, Liang Y, Wan S, Li S, Zeng G. Urinary stone analysis on 12,846 patients: a report from a single center in China. *Urolithiasis*. 2014;42(1):39-43.
124. Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology*. 2008;71(2):209.
125. Yoshida O, Okada Y. Epidemiology of urolithiasis in Japan: a chronological and geographical study. *Urologia internationalis*. 1990;45(2):104-11.

### Список иллюстративного материала

Таблица 1 - Частота осложнений после выполнения ДЛТ и КЛТ в зависимости от локализации конкремента, % (Ме при 95 ДИ).....	19
Рисунок 1 – Стереометрическая формула мочевой кислоты.....	26
Рисунок 2 – Катаболизм пуриновых нуклеотидов.....	26
Рисунок 3 – Лактам-лактимная таутомерия мочевой кислоты.....	30
Рисунок 4 – Структурная формула кислого урата натрия.....	30
Рисунок 5 – Влияние рН мочи на степень диссоциации мочевой кислоты.....	31
Рисунок 6 – Процесс аммионогенеза в проксимальном канальце.....	33
Рисунок 7 – Процесс аммионогенеза в собирательной трубочке.....	33
Таблица 2 - Влияние солей калий и натрия, применяемых при литоллизе, на биохимические свойства мочи.....	38
Рисунок 8 – Формула расчета индекса массы тела.....	46
Таблица 3 - Интерпретация показателей ИМТ, кг/м <sup>2</sup> .....	47
Таблица 4 - Референтные значения основных показателей биохимического анализа крови.....	47
Рисунок 9 – Формула MDRD для расчета скорости клубочковой фильтрации.....	47
Рисунок 10 - Индикаторные тест-полоски и визуальные цветовые шкалы, используемые для определения рН мочи.....	49
Рисунок 11 – Распределение участников исследования по полу.....	50
Рисунок 12 – Распределение пациентов по возрасту.....	51
Таблица 5 - Распределение пациентов по возрасту в зависимости от пола.....	51
Рисунок 13 - Распределение пациентов по возрасту в зависимости от пола.....	52
Рисунок 14 – Индекс массы тела пациентов, вошедших в исследование.....	53

Рисунок 15 - Уровень мочевой кислоты сыворотки крови у пациентов, включённых в исследование.....	53
Рисунок 16 - Уровень креатинина сыворотки крови у пациентов, включённых в исследование.....	54
Рисунок 17 - рН мочи по данным общего анализа мочи у пациентов, вошедших в исследование.....	54
Рисунок 18 - Выраженность лейкоцитурии у пациентов, вошедших в исследование.....	55
Рисунок 19 – Распределение пациентов по стороне локализации конкрементов.....	56
Таблица 6 – Локализация конкрементов у пациентов, вошедших в исследование, n (%).....	56
Рисунок 20 – Максимальный размер камней у пациентов, вошедших в исследование.....	57
Рисунок 21 - Максимальная плотность конкрементов, измеренная на основании данных КТ.....	57
Рисунок 22 – Распределение отношения плотности конкремента, НУ, к его размеру, мм.....	58
Рисунок 23 - Показания к дренированию верхних мочевых путей.....	59
Рисунок 24 - Дневник цитратной терапии пациентки Б, 64 лет.....	61
Рисунок 25 – Пол пациентов в группах эффективного и неэффективного лечения.....	64
Рисунок 26 – Распределение пациентов по возрасту в группах эффективного и неэффективного лечения.....	65
Рисунок 27 - ИМТ в группах эффективного и неэффективного лечения.....	66
Рисунок 28 – Зависимость эффективности лечения от выраженности ожирения.....	66
Рисунок 29 – Частота встречаемости сахарного диабета в группе эффективного и неэффективного лечения.....	67
Рисунок 30 - Выраженность лейкоцитурии до начала лечения в группах эффективного и неэффективного лечения.....	68

- Рисунок 31 - Эффективность литолиза при различной локализации конкрементов.....69
- Таблица 7 – Эффективность цитратной терапии у мужчин и женщин в зависимости от локализации конкрементов, п.....70
- Таблица 8 – Сравнение размеров камней в группах эффективного и неэффективного лечения, мм.....71
- Рисунок 32 – Характеристика размеров конкрементов в группе эффективного и неэффективного лечения.....71
- Рисунок 33 – Плотность конкрементов в группах эффективного и неэффективного лечения, НУ.....72
- Рисунок 34 - Отношение плотности к размеру конкрементов в группах эффективного и неэффективного лечения.....73
- Рисунок 35 – Взаимосвязь между длительностью лечения и возрастом пациентов.....74
- Рисунок 36 - Зависимость длительности лечения от размеров конкрементов.....75
- Рисунок 37 – Зависимость длительности лечения от максимальной плотности конкрементов.....75
- Рисунок 38 - Зависимость длительности лечения от коэффициента, рассчитанного как частное от деления плотности конкремента на его размер.....76
- Рисунок 39 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Нативная фаза исследования, мультипланарная реформация. Камень верхней трети правого мочеточника (указан стрелкой).....82
- Рисунок 40 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Выделительная фаза исследования, 3-Д реконструкция. Камень верхней трети правого мочеточника (указан стрелкой).....82
- Рисунок 41 – Обзорный снимок органов мочевой системы. Тени, подозрительные на конкременты, не визуализируются. В проекции верхних мочевых путей справа определяется тень мочеточникового стента.....83
- Рисунок 42 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Артериальная фаза, 3-Д реконструкция. Конкременты отсутствуют. Верхние мочевые пути справа дренированы стентом.....84

Рисунок 43 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Нативная фаза исследования, 3-Д реконструкция и мультипланарная реформация. Камень лоханочно-мочеточникового сегмента слева (указан стрелками).....85

Рисунок 44 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Нативная фаза исследования, мультипланарная реформация. Камень нижней чашечки левой почки (указан стрелкой), фрагментарно визуализируется мочеточниковый стент.....85

Рисунок 45 – Обзорная рентгенограмма органов мочевой системы. Тени, подозрительные на конкременты, не определяются.....87

Рисунок 46 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Нативная фаза исследования, мультипланарная реформация. Камни левой почки (указаны стрелками).....87

Рисунок 47 - Мультиспиральная компьютерная томограмма. Нативная фаза исследования, аксиальный срез. Камень нижней трети левого мочеточника (указан стрелкой).....88

Рисунок 48 – Мультиспиральная компьютерная томограмма. Нативная фаза исследования, 3-Д реконструкция. Конкременты отсутствуют. Верхние мочевые пути слева дренированы стентом.....88

## Приложение 1. Химический состав конкрементов

Химический состав	Минерал	Химическая формула
Моногидрат оксалата кальция	Вевеллит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Дигидрат оксалата кальция	Ведделлит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Основной фосфат кальция	Апатит	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot (\text{OH})_2$
Гидроксид-фосфат кальция	Карбонатапатит	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$
Бета-трикальций фосфат	Витлокит	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Гидрогенфосфат кальция	Брушит	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Карбонат кальция	Арагонит	$\text{CaCO}_3$
Октакальций фосфат		$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Мочевая кислота	Урицит	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Дигидрат мочевой кислоты	Урицит	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Урат аммония		$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3$
Кислый урат натрия моногидрат		$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Магния-аммония фосфат гексагидрат	Струвит	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Магний фосфорнокислый тригидрат	Ньюберит	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Магния-аммония фосфат моногидрат	Диттмарит	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Цистин		$[\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$
Ксантин		
2,8-дигидроксиаденин		
Протеины		
Холестерин		
Кальцит		
Калия урат		
Тримагния фосфат		
Меламин		
Матрикс		
Лекарственные камни	Активное вещество кристаллизуется в моче	
	Вещество нарушает состав мочи	
Камни, образующиеся на инородных телах		

**Приложение 2. Шкала тяжести послеоперационных осложнений  
Clavien-Dindo**

<b>Степень</b>	<b>Определение</b>
I	Любые отклонения от течения нормального послеоперационного периода, не требующие дополнительной медикаментозной терапии или хирургического вмешательства за исключением антианемической терапии, жаропонижающих и обезболивающих препаратов, диуретиков, электролитов, физиотерапии и раневая инфекция, не требующая хирургической обработки.
II	Осложнения, требующие дополнительной медикаментозной терапии, включая трансфузию компонентов крови и полное парентеральное питание.
III	Осложнения, требующие хирургического, эндоскопического или рентгенохирургического вмешательства:
A	без общей анестезии;
B	с применением общей анестезии.
IV	Угрожающие жизни осложнения, требующие лечения в условиях отделения интенсивной терапии/реанимации:
A	поражение одного органа;
B	полиорганная недостаточность.
V	Смерть больного

**Приложение 3. Шкала оценки физического состояния пациентов  
Американского общества анестезиологов (ASA)**

Класс	Определение	Пример
I	здоровый пациент	здоровый, некурящий человек, минимально употребляющий алкоголь
II	пациент с соматическими заболеваниями легкой степени тяжести	заболевания и медицинские состояния легкой степени тяжести, не нарушающие функциональное состояние организма (курение, беременность, избыточная масса тела (ИМТ 30 < ИМТ < 40), компенсированный СД, гипертоническая болезнь, заболевания лёгких лёгкой степени тяжести)
III	пациент с тяжёлыми соматическими заболеваниями	существенное ограничение функционального состояния; одно или более заболеваний средней тяжести и тяжелого течения
V	умирающий пациент, который не выживет без операции в течение 24 часов	
VI	пациент с подтверждённой гибелью головного мозга, планируемое донорство органов	

#### Приложение 4. Индекс коморбидности Charlson

Заболевание	Количество баллов
инфаркт миокарда	1
сердечная недостаточность	1
поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
деменция	1
бронхиальная астма	1
хронические неспецифические заболевания легких	1
коллагенозы	1
язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
цирроз печени без портальной гипертензии	1
сахарный диабет без конечно-органных поражений	1
острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2
хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг%	2
сахарный диабет с конечно-органными поражениями	2
злокачественные опухоли без метастазов	2
острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2
лимфомы	2
цирроз печени с портальной гипертензией	3
злокачественные опухоли с метастазами	3
синдром приобретенного иммунодефицита	6