

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра урологии и нефрологии

Д.М. Ниткин А.А. Гресь

**Роль метаболического синдрома в генезе
мочекаменной болезни**

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

Минск БелМАПО
2016

УДК 616.62-003.7-092:616-008.9(075.9)

ББК 56.9я73

Н 69

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 1 от 11.02 2016.

Авторы:

Ниткин Д.М. – заведующий кафедрой урологии и нефрологии БелМАПО
кандидат медицинских наук, доцент

Гресь А.А. – профессор кафедры урологии и нефрологии БелМАПО доктор
медицинских наук

Рецензенты:

Кафедра урологии БГМУ

Тарендь Д.Т. – заведующий урологическим отделением № 1 УЗ «МОКБ»,
кандидат медицинских наук, доцент

Ниткин Д.М

Н 69

Роль метаболического синдрома в генезе мочекаменной болезни:
учеб.-метод. пособие /Д.М. Ниткин, А.А. Гресь. – Минск: БелМАПО,
2016. - 26с.

ISBN 978-985-584-002-3

Учебно-методическое пособие содержит данные об этиопатогенетическом значении метаболического синдрома в развитии мочекаменной болезни. Даны рекомендации по лечению и профилактике рецидивного мочевого камнеобразования на фоне метаболического синдрома и возрастных нарушений андрогенного статуса у мужчин.

Пособие предназначено для урологов, эндокринологов и студентов старших курсов медицинских ВУЗов.

УДК 616.62-003.7-092:616-008.9(075.9)

ББК 56.9я73

ISBN 978-985-584-002-3

© Ниткин Д.М.Ю, Гресь А.А., 2016

© Оформление БелМАПО, 2016

Введение

Мочекаменная болезнь представляет собой полиэтиологичное и полипатогенетичное заболевание. Формирование и рост камней в мочевыводящей системе является результатом расстройств обмена веществ в организме, наличия морфологических аномалий или инфекционно-воспалительного процесса в мочевых путях. На эпидемиологические аспекты заболеваемости мочекаменной болезнью влияют: возраст, пол, раса, климатические, географические факторы, характер питания, гиподинамия, профессия и наследуемые генетические особенности. Указанные факторы нередко приводят к обменным (метаболическим) нарушениям, следствием которых является суперсатурация литогенных субстанций в моче и формирование мочевого конкремента. Внедрение в широкую клиническую практику высокотехнологичных методов диагностики и лечения уrolитиаза (УЗИ, дистанционная литотрипсия, эндоскопическое контактное дробление камней) изменило структуру МКБ – уменьшилось количество коралловидных и крупных камней почек, но не привело к снижению заболеваемости. Успех лечебных технологий вызвал снижение интереса к исследованиям в области медикаментозной терапии и профилактики МКБ, что, возможно, является вероятной причиной роста заболеваемости. Однако современной задачей лечения мочекаменной болезни является не только элиминация конкремента, но и предупреждение, и устранение причин, приведших к его формированию. Отсутствие комплексного подхода по коррекции метаболических нарушений приводит к тому, что у 7-10% больных после удаления конкремента возникает рецидив в течение года, у 35% – в течение 5 лет и у 50% пациентов рецидив диагностируется в течение 10 лет. Среднее время до возникновения рецидива у каждого второго больного составляет $8,8 \pm 1,2$ года.

Согласно современным представлениям о мочекаменной болезни, ее можно определить, как метаболический дефект, обусловленный экзогенными или эндогенными причинами, в результате которого происходит кристаллообразование в моче, агрегация отдельных кристаллов с образованием частиц критического размера и ростом конкремента.

До 2-3% населения планеты страдают от уrolитиаза, который наиболее часто поражает людей в самый активный период их жизни – 20-50 лет, при этом мужчины болеют в 1,4 раза чаще, чем женщины (Hesse A. et al., 2003). Это может быть связано как с ранним развитием возрастных нарушений андрогенного статуса (висцеральное ожирение, МС, ВАД), так и с более низкими уровнями мочевой экскреции цитрата у мужчин.

Теории мочевого камнеобразования

До настоящего времени механизм формирования конкрементов в мочевыводящих органах до конца не понятен. Наибольшее развитие получили три теории мочевого камнеобразования, которые, по мнению большинства авторов, не конкурируют между собой, а дополняют друг друга:

1. кристаллоидная теория,
2. коллоидная теория,
3. теория матрицы.

Кристаллоидная теория объясняет образование конкрементов как результат кристаллизационных процессов, в течение которых камни растут вследствие преципитации растворенных компонентов в перенасыщенном солевом растворе. Органические субстанции связывают единичные кристаллы вместе.

Согласно коллоидной теории почки экскретируют органические субстанции и таким образом, моча представляет собой динамичную коллоидно-кристаллоидную систему, в которой коллоиды препятствуют преципитации кристаллов разных солей. Однако при нарушении качественных и количественных соотношений между коллоидами и кристаллоидами может наступать патологическая кристаллизация. При этом коллоиды теряют лиофильные свойства, приобретают свойства коагуляции и седиментации, и на агрегатах коллоидных веществ происходит отложение солей (центры камнеобразования).

Камни, формирующиеся в мочевых путях, не являются простыми кристаллическими массами. В зависимости от типа они содержат от 10% до 65% некристаллического материала – матрицы. Исследование органического матрикса мочевых камней позволило предположить, что именно протеины инициируют уrolитиаз путём связывания неорганических ионов, в результате чего формируется центр кристаллизации камнеобразующих солей. Проведено исследование протеинов, экстрагированных из пяти различных типов мочевых камней. При электрофоретическом исследовании девять протеинов были обнаружены во всех типах камней: сывороточный альбумин, 1-кислый гликопротеид, 1-микроглобулин, иммуноглобулины, аполипопротеин A1, трансферрин, 1-антитрипсин, ретинол-связывающий протеин, ренальный литостатин. В структуре всех кальциевых камней, а также в моче всех больных кальциевым нефролитиазом обнаруживается гликопротеид, получивший название матричной субстанции А. Субстанция А является продуктом полимеризации 3 – 4 антигенных образований, которые встречаются только в моче больных мочекаменной болезнью.

Согласно матричной теории основой будущего камня служит органическая матрица, образующаяся в результате агрегации органических макромолекул (мукопротеиды, мукополисахариды) или продуктов распада (некроза) почечного эпителия. Такие условия могут создаваться при инфекционно-воспалительном процессе в почке или при ишемии и токсических повреждениях клеток канальцев. Сформировавшиеся в просвете собирательных канальцев или на слизистой почечных сосочков бляшки Randall, тельца Koch-Naase и PAS-положительные цилиндры (являются по своей сути однотипными образованиями и состоят из мукопротеидов, полисахаридов и уромукоидов) могут абсорбировать мочевые соли и превратиться в матрицу мочевого камня. Некоторые авторы важную роль в данной теории отводят активности фермента сиалидазы. Сиалидаза извлекает из уромукоида сиаловую кислоту, что инициирует образование матрицы.

Моча является динамичным раствором, в котором постоянно добавляются и удаляются компоненты. Для прохождения мочи от проксимального отдела нефрона до устья собирательной трубочки на почечном сосочке требуется от 2 до 5 минут. Просвет нефрона на уровне собирательной трубочки составляет 50-200 мкм. Для роста кристалла до диаметра 200 мкм и его задержки в просвете собирательной трубочки потребуется от 90 до 1500 минут. Поэтому нельзя объяснить камнеобразование только химическими процессами в растворе. Ключевым моментом камнеобразования является агрегация кристаллов с образованием микролитов (частиц критического размера). Этот процесс занимает от 1 до 5 минут, что создаёт условия для ретенции микролитов в полостной системе. Некоторые авторы объясняют задержку кристаллов за счёт их адгезии на уротелии с последующим ростом и формированием центра камнеобразования.

Важную роль в процессе кристаллизации играют модификаторы этого процесса. Их можно разделить на три группы: ингибиторы, комплексоны и промоторы. Многие авторы считают, что даже в условиях суперсатурации не возникает кристаллизация, если в моче присутствуют особые субстанции – ингибиторы. Они связываются с кристаллической решеткой и препятствуют дальнейшему росту кристалла. В нормальной моче достаточно ингибиторов, присутствие которых помогает избегать кристаллизации и агрегации. Важнейшими ингибиторами в моче выступают: магний, цитрат, нефрокальцин, протеин Тамма-Хорсфалла, уропонтин и почечный протромбин. Самым мощным ингибитором кристаллизации оксалата кальция является нефрокальцин, который синтезируется проксимальными канальцами нефрона и нисходящим отделом петли Генле. У больных мочекаменной болезнью в структуре нефрокальцина нет карбоксиглютаминной кислоты, что снижает его эффективность в 10 раз. Изучение многими авторами свойств протеина Тамма-

Хорсфалла, который продуцируется дистальными канальцами нефрона, привело к выводу, что он является одним из самых мощных ингибиторов процессов агрегации кристаллов в моче. Но его эффективность значительно снижается из-за процессов самоагрегации, что наблюдается у больных с нефролитиазом. Таким образом, протеин Тамма-Хорсфалла в фазе самоагрегации является промотором кристаллизации в моче.

Вещества, которые образуют растворимые комплексные соединения со слабо- или нерастворимыми субстанциями в моче, эффективно снижая их свободную ионную активность и степень сатурации, называют комплексорами. Наиболее изученными комплексорами являются магний и цитрат. Магний образует растворимые комплексные соединения с оксалатом. Цитрат является самым сильным комплексором кальция, проявляя максимальную активность при pH-6,5. В моче присутствуют вещества, которые способствуют процессу кристаллизации, – промоторы. К ним относят матриксную субстанцию А и протеин Тамма-Хорсфалла в фазе самоагрегации, облегчающие нуклеацию и дальнейший рост кристалла. Ни одна из теорий мочевого камнеобразования не может до конца объяснить все аспекты этого сложного процесса, поэтому изучение мочекаменной болезни должно носить интегрированный характер, когда во внимание берутся все описанные выше нюансы этиопатогенеза уролитиаза и транспонируются на конкретного пациента.

Возрастные нарушения андрогенного статуса в генезе уролитиаза

В основе камнеобразования при нефролитиазе лежат те или иные метаболические нарушения, результатом которых является суперсатурация литогенных субстанций в моче. Из всего многообразия метаболических нарушений, с которыми ассоциируется формирование камней в почке, в последнее время все чаще начинают говорить о метаболическом синдроме и возрастных нарушениях андрогенного статуса как о возможных причинах уролитиаза. Так на основании крупного системного обзора и мета-анализа научных данных (Rendina D. et al., 2014). Стандарты Европейской ассоциации урологов в 2015 году включают метаболический синдром как фактор риска мочекаменной болезни. Взаимосвязь между МС и МКБ носит реципрокный характер: пациенты с МКБ чаще имеют компоненты МС, а пациенты с МС имеют более высокий риск развития МКБ. Распространённость метаболического синдрома и ожирения в современном мире увеличивается, также и растёт заболеваемость МКБ, и между ними прослеживается очевидная патогенетическая связь. Висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет связаны с нарастающей частотой уролитиаза.

Больные с МС имеют вдвое увеличенный риск развития почечных конкрементов. При наличии всех компонентов этого патологического состояния частота выявления камней может достигать 50% (Sakhaee K. et al., 2008; Rendina D. et al., 2009, 2012). Клиническое значение МС у мужчин более серьезно, чем у женщин. Это обусловлено не только большей распространенностью МС, но и более неблагоприятным течением МС у мужчин. Висцеральное ожирение, которое считается более злокачественным и является основным диагностическим критерием МС, наиболее типично для мужчин. Именно поэтому выраженность последствий и осложнений ожирения является более высокой у мужчин по сравнению с женщинами. А эпидемиологический факт, что МКБ, как и МС распространены больше в мужской популяции только подтверждают возможные патогенетические связи двух болезней.

Мочекаменная болезнь при метаболическом синдроме ассоциирована с более выраженными обменными расстройствами, у больных чаще обнаруживаются нарушения метаболизма литогенных соединений, приводящие к гиперурикурии, гиперкальциурии и гипероксалурии. Повышенное питание, инсулинорезистентность, гипергликемия на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса приводят к угнетению ингибиторной способности мочи в отношении кристаллизации оксалата и фосфата кальция, снижению суточной экскреции цитратов. Наличие нескольких компонентов метаболического синдрома у больных с уролитиазом в значительной степени повышает ацидификацию мочи не только за счёт увеличения экскреции водорода, но и вследствие снижения продукции иона аммония. (Maalouf N.M. et al., 2007; Duffey B.G. et al., 2008, 2012). Возрастающий интерес к этой проблеме отображается в количестве исследований, направленных на изучение взаимосвязи нефролитиаза с компонентами метаболического синдрома и ВАД. Вместе с тем, в доступной отечественной и зарубежной литературе, обменные нарушения у больных МКБ с МС и ВАД остаются недостаточно исследованными, а среди публикаций отсутствуют сообщения, позволяющие определить эффективность метафилактики уролитиаза у данной категории пациентов.

Эпидемиология. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости уролитиазом на фоне увеличения МС. Этот факт в настоящее время рассматривается как эпидемиологическое доказательство патогенетического единства МКБ и МС. West B. et al. (Исследование NHANES III, 2008) собрав данные о состоянии здоровья и характере питания у 33994 лиц мужского и женского пола, показал, что у 4,7% из этой когорты была в анамнезе МКБ, при этом заболеваемость увеличивалась с количеством компонентов МС. При отсутствии признаков МС

заболеваемость составила 3%, с тремя компонентами МС уже 7,5%, а с пятью – 9,8%. То есть при наличии четырех и более компонентов МС риск спонтанно образующихся почечных камней в два раза выше, чем в его отсутствие. При этом компонентом, с наибольшей частотой ассоциировавшимся с мочекаменной болезнью, оказалась артериальная гипертензия. Примерно аналогичные данные приводит Kohjimoto Y. et al., 2013, исследовав 11555 пациентов с клиническими признаками МС. У пациентов с МКБ доля рецидивов составила 57,7%, 61,7%, 65,2%, 69,3% и 73, 3% при наличии одного, двух, трех, четырех и пяти компонентов МС соответственно. При этом пациенты с четырьмя и более компонентами имели вероятность МКБ в 1,8 раза выше, чем пациенты без МС. МС у этих пациентов ассоциировался с низкими значениями pH мочи, гиперкальциурией, гиперурикозурией, гипероксалурией и гипоцитратурией. Более того, Rendina D. et al. (2012) на 2132 пациентах продемонстрировали, что мужчины с МС имеют вдвое увеличенный риск развития почечных конкрементов, чем мужчины без него. Другие исследования также показали связь МС и уролитиаза: у пациентов с АГ повышен риск камнеобразования, вследствие повышенной оксалурии и кальциурии (Borghl L. et al., 1999); сахарный диабет 2 типа ассоциирован с повышенным риском развития уратного нефролитиаза (Daudon M. et al., 2006, Eisner B.Y. et al., 2010, Chung S.D. et al., 2011).

Патогенетические механизмы уролитиаза при метаболическом синдроме.

Какова же связь между МС и МКБ, почему МС выступает фактором риска уролитиаза и каковы патогенетические факторы риска МКБ при метаболическом синдроме? Связь между факторами патогенеза МС и уролитиаза может осуществляться через несколько механизмов.

Одним из важнейших механизмов является уменьшение pH мочи (ацидофикация) на фоне инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность нарушает почечный аммонийогенез и экскрецию ионов аммония в мочу. В норме кислотно-щелочной баланс мочи поддерживается высокопроизводительной аммониевой буферной системой. При избытке кислот аммиак (NH_3), выделяемый клетками почечных канальцев, соединяется с ионами водорода (H^+) в почечных канальцах, образуя ион аммония (NH_4^+). Некоторыми исследователями было показано снижение экскреции аммония у пациентов с МС. ИР ассоциируется с повышенным уровнем свободных жирных кислот, которые могут проникать в клетки проксимальных канальцев нефрона и влиять на утилизацию глутамина при продукции ионов аммония. Этот факт приводит к уменьшению pH мочи. Кроме того, сам инсулин также играет важную роль в почечной ацидофикации путем повышения продукции аммония. Известно, что инсулиновые рецепторы представлены в различных частях нефрона. Инсулин стимулирует (Na/H)

обменник третьего типа в почечном эпителии, что позволяет тубулярному аммиаку трансформироваться в аммоний и, таким образом, создавать условия для развития низкой (кислой) pH мочи. Повышенная кислотная нагрузка приводит к ацидофикации мочи (Abate N. et al., 2004, Maalouf N.M. et al., 2007). В таких условиях легче формируются и агрегируют кристаллы мочевой кислоты. Кроме того, компенсаторная гиперинсулинемия приводит к повышенной экскреции кальция. Worcester E.M. et al., 2007 установили, что у этих пациентов имеет место снижение тубулярной резорбции кальция без увеличения фильтрационной способности, что и приводит к гиперкальциурии (вариант почечной гиперкальциурии). De Fronzo et al. при обследовании здоровых молодых добровольцев показали, что гиперинсулинемия увеличивает экскрецию кальция с мочой примерно на 60% без всяких изменений его концентрации в плазме или скорости клубочковой фильтрации. Поскольку инсулинорезистентность является компонентом МС, это могло бы объяснить гиперкальциурию и высокий риск мочевого камнеобразования у пациентов с артериальной гипертензией.

Нарушения почечной регуляции кислотной экскреции при инсулинорезистентности (МС) могут привести к гипоцитратурии (важный фактор риска кальциевого нефролитиаза). Гипоцитратурия как возможный причинный фактор нефролитиаза была заподозрена в 15-63% случаев МКБ, причём, как изолированный фактор она диагностируется у 10% больных. У этих пациентов суточная экскреция цитрата составляет менее 220 мг. Под гипоцитратурией понимают экскрецию цитрата с мочой менее 0,6 ммоль в сутки у мужчин. Механизм защитного действия цитрата объясняется несколькими моментами. Во-первых, цитрат является мощным комплексором ионов кальция, образуя с ним растворимые комплексные соединения. Во-вторых, тормозит рост и агрегацию кристаллов оксалата и фосфата кальция. Кроме того, некоторые авторы отмечают способность цитрата восстанавливать ингибирующую активность протеина Тамма-Хорсфалла.

Гиперурикурия часто наблюдается у пациентов с метаболическим синдромом, особенно с висцеральным ожирением. Несмотря на то, что уратный нефролитиаз составляет лишь 5-10% от всех больных МКБ, гиперурикурия является частым спутником МС. Мочевая кислота, являясь конечным продуктом пуринового обмена и секретируемая в мочу, состоит из двух форм: нерастворимой мочевой кислоты и натриевой или аммониевой соли, которая в 20 раз более растворима, чем чистая мочевая кислота. Существенным фактором камнеобразования при гиперурикурии является pH мочи. Мочевая кислота является двухосновной кислотой с двумя константами диссоциации: $pK_1=5,75$ и $pK_2=10,3$. Это означает, что с ростом pH мочи растёт степень диссоциации мочевой кислоты, следовательно, её растворимость. Пациенты, у которых

образуются камни мочевой кислоты, склонны поддерживать низкие значения pH мочи. Кроме того, мочевая кислота выступает промотором кристаллизации оксалата кальция. Гиперурикурия наблюдается у 24% больных с кальциевым нефролитиазом, а при анализе конкрементов у этой группы больных 25% из них имеют смешанный (оксалат-уратный) состав. Таким образом, кристаллы мочевой кислоты, которыми перенасыщена кислая моча пациентов с МС, могут служить центрами нуклеации для эпитаксиального роста кристаллов оксалата кальция. Этот факт также необходимо учитывать в генезе МКБ у пациентов с МС.

Гипероксалурия также нередко ассоциируется с МС. Одной из причин гипероксалурии может быть увеличение эндогенного синтеза оксалатов из эндогенных гликогенных аминокислот (глиоксиловой кислоты). Инсулинорезистентность может сочетаться с гликемией, а метаболизм глюкозы тесно связан с эндогенным синтезом оксалатов (Kabeya Y. et al., 2012).

При возрастных нарушениях андрогенного статуса нередко имеет место снижение минеральной плотности костной ткани, что сопровождается резорбтивной гиперкальциурией. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия сопровождаются снижением активности остеобластов, что способствует остеопорозу и гиперкальциемии. Резорбтивная гиперкальциурия является результатом деминерализации костной ткани. Кость – это динамичное депо кальция, фосфора, магния и других элементов, необходимых для поддержания гомеостаза в минеральном обмене. До 99% кальция и 66% суммарного содержания фосфора содержится в костной ткани в виде фосфорно-кальциевых соединений. Фосфорно-кальциевый гомеостаз осуществляется тремя гормонами: паратгормоном, кальцитонином и витамином D. После 35 лет масса костной ткани у всех людей постепенно уменьшается. Повышение риска остеопороза у мужчин с первичным гипогонадизмом обусловлено повышением порога чувствительности клеток парашитовидных желез к кальцию, вследствие чего нарушается механизм подавления инкреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию. В результате клетки околощитовидных желез инкретируют избыточное количество ПТГ. Соответственно снижается инкреция кальцитонина. У мужчин профилактике остеопороза может способствовать назначение ГЗТ препаратами тестостерона.

Патогенез мочевого камнеобразования при метаболическом синдроме представлен на рисунке 1.

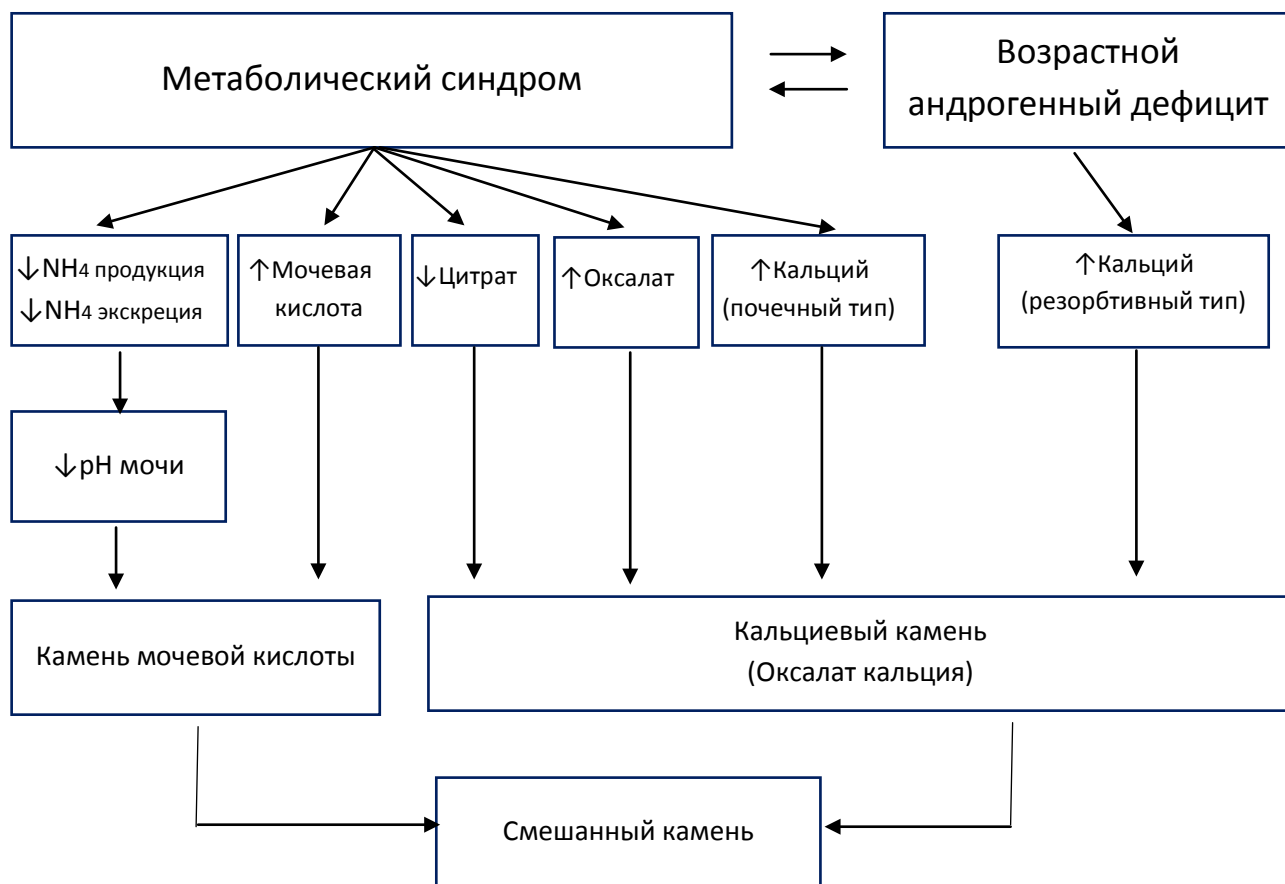


Рисунок 1 – Патогенез мочевого камнеобразования при метаболическом синдроме

Роль витамина D в генезе уролитиаза. Одной из важнейших функций витамина D является его участие в регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Данный факт позволяет сделать предположение о возможной патогенетической роли витамина D в развитии мочекаменной болезни. Любые сдвиги в обмене кальция чреваты развитием того или иного вида гиперкальциурии. Тем более, что кальциевые камни являются самыми распространенными в химической структуре почечных конкрементов (70-80%). Это обстоятельство становится еще более интересным в аспекте связи витамина D и возрастных нарушений андрогенного статуса (висцеральное ожирение, МС и ВАД). К основным эффектам витамина D на обмен кальция относят:

- повышение кишечной абсорбции кальция,
- повышение реабсорбции кальция в почках,
- регуляция секреции паратгормона,
- влияние на минерализацию костной ткани.

Из чего видно, что проблемы с обменом витамина D в организме могут приводить к стойкой гиперкальциурии и формированию мочевого конкремента. Повышенная мочевая экскреция кальция является одной из вероятных причин кальциевого уролитиаза. 30-60% пациентов с кальциевым нефролитиазом имеют гиперкальциурию при нормальном уровне кальция в сыворотке крови. Это состояние получило название идиопатической гиперкальциурии и представляет наибольший интерес при изучении уролитиаза. Идиопатическая гиперкальциурия встречается у 5-10% здоровых лиц и 50% больных мочекаменной болезнью. Средний уровень потребления кальция с пищей в западных странах составляет 500-1000 мг в сутки. Под гиперкальциурией понимают экскрецию кальция с мочой более 300 мг в сутки у мужчин и 250 мг у женщин (4 мг на кг веса тела пациента в сутки). Этиологически различают три типа гиперкальциурии:

1. интестинальный (абсорбтивный) тип – повышение абсорбции кальция из кишечника,
2. почечный тип – уменьшение реабсорбции кальция почечными канальцами,
3. резорбтивный тип – усиленная деминерализация костной ткани.

Абсорбтивная гиперкальциурия является одним из наиболее частых типов метаболических нарушений при кальциевом уролитиазе. Данная метаболическая аномалия диагностируется у 50-60% пациентов с камнями из кальция оксалата. Изучение абсорбтивной гиперкальциурии выявило у этих больных усиление интестинального ответа на витамин D и его метаболиты, следствием чего является повышенная абсорбция кальция, повышение его уровня в сыворотке крови, нарушение паратиреоидной функции и как результат повышение мочевой экскреции кальция. Более 50% пациентов с абсорбтивной гиперкальциурией имеют повышенный уровень 1,25-дигидроксикальциферола (витамин D₃). Различают три типа абсорбтивной гиперкальциурии. При первом типе гиперабсорбция кальция интестинальным эпителием имеет место независимо от уровня содержания кальция в пище. Для второго типа характерна гиперабсорбция кальция интестинальным эпителием при диете с низким содержанием кальция. Третий тип характеризуется усилением абсорбции кальция из кишечника при низком уровне фосфора в сыворотке крови, стимулирующем синтез витамина D₃.

В основе почечной гиперкальциурии лежит нарушение процессов реабсорбции кальция почечными канальцами. Существуют разные причины почечной утечки кальция, при этом очевидна несостоятельность проксимальных канальцев регулировать уровень кальция. Встречается примерно у 10% пациентов с мочекаменной болезнью. Потеря кальция с мочой вызывает снижение его уровня в сыворотке крови, что приводит к повышению

выработки паратгормона (вторичный гиперпаратиреоз), увеличению синтеза витамина D₃ и усилению резорбции кальция из костной ткани.

Резорбтивная гиперкальциурия является результатом деминерализации костной ткани. Наиболее часто данный тип гиперкальциурии встречается при гиперпаратиреозе. Кость – это динамичное депо кальция, фосфора, магния и других элементов, необходимых для поддержания гомеостаза в минеральном обмене. До 99% кальция и 66% суммарного содержания фосфора содержится в костной ткани в виде фосфорно-кальциевых соединений. Фосфорно-кальциевый гомеостаз осуществляется тремя гормонами: паратгормоном, кальцитонином и витамином D. Паратгормон, представляющий собой полипептид из 84 аминокислот, влияя на активность остеокластов, приводит к растворению кристаллов гидроксиапатита с увеличением выхода кальция и фосфора в кровь. Кроме того, паратгормон усиливает реабсорбцию кальция и уменьшает реабсорбцию фосфора почечными канальцами, приводя к фосфатурии, активизирует синтез 1,25-дигидроксикальциферола, повышает активность почечного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Однако, несмотря на связь витамина D с МКБ, его окончательная роль в развитии уrolитиаза неоднозначна. Гиперкальциурия связана с физиологически активным 1,25(OH)₂D. При этом многими авторами описывается зависимая и независимая от 1,25(OH)₂D гиперкальциурия. Решение этого вопроса является спорным на данный момент. Ведь от этого зависят рекомендации пациентам по коррекции недостаточности витамина D при метаболическом синдроме и ВАД, а особенно если в анамнезе есть мочекаменная болезнь. Сторонники теории 1,25(OH)₂D-зависимой гиперкальциурии указывают на причинную роль самого витамина D и его уровней в сыворотке крови в развитии уrolитиаза. При этом витамин D-обусловленная гиперкальциурия более свойственна молодым пациентам с интактными почками, способными к синтезу активного метаболита витамина D – 1,25(OH)₂D. Однако в последнее время появляется все больше публикаций в пользу теории 1,25(OH)₂D-независимой гиперкальциурии. В частности, влияния генетического фактора в формировании кишечной гиперабсорбции кальция и развитии гиперкальциурии. С этой целью изучался полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR). VDR является медиатором действия 1,25(OH)₂D. Рецептор витамина D обнаружен во многих тканях и органах, включая желудочно-кишечный тракт, мочеполовую систему, органы эндокринной системы, а также в культуре клеточных линий скелетно-мышечной системы. В основе этой концепции лежит не столько роль уровня витамина D в усилении кишечной абсорбции кальция и развитии гиперкальциурии, сколько полиморфизм гена VDR. Полиморфизм гена VDR будет определять белковую структуру рецептора и чувствительность к витамину D, от чего и будет зависеть интенсивность абсорбции кальция.

Согласно результатам проведенных экспериментальных исследований, повышенная экспрессия VDR в тканях является генетически детерминированным фактором и, приводя к увеличению $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -зависимого мембранного транспорта кальция, может являться причиной идиопатической гиперкальциурии независимо от концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Karnauskas A.J. et al., 2005). Теория $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -независимой гиперкальциурии, подтвержденная экспериментально, рассматривается многими авторами более убедительной при изучении роли витамина D и VDR в патогенезе МКБ, так как она более убедительно и без противоречий описывает механизмы возникновения гиперабсорбции кальция и его повышенной экскреции. Таким образом, рассматривая роль витамина D в развитии кальциевого уролитиаза, более корректно говорить о наследственных формах гиперкальциурии, ассоциированных с дефектом гена VDR и повышенной его экспрессией (С.Ю. Калинин и соавт., 2012). Это также подтверждается тем фактом, что у многих пациентов с мочекаменной болезнью часто имеет место недостаточность витамина D и снижение минеральной плотности костной ткани (Elkoushy M.A. et al., 2012). Более того, исследования, направленные на изучение концентрации и метаболизма витамина D при кальциевом нефролитиазе, не продемонстрировали патофизиологической роли витамина D в формировании кальциевых конкрементов (Sakhaee K. et al., Maalouf N.M. et al., 2011).

В этой связи рациональное применение витамина D в качестве профилактики или лечения его недостаточности и дефицита при возрастных нарушениях андрогенного статуса у мужчин считается относительно безопасным. Длительное применение терапевтических доз витамина D здоровыми лицами не приводит к гиперкальциемии и клинически значимой гиперкальциурии. Однако вопрос безопасности применения препаратов витамина D у пациентов с МКБ в настоящее время остается в рамках дискуссий. Одни исследования показывают повышение риска почечного камнеобразования и повышение риска рецидива нефролитиаза при витамин-D-терапии, другие ставят это под сомнение. Поэтому определение безопасности и эффективности назначения витамина D, а также определение показаний для такой терапии пациентам с кальциевым нефролитиазом, требует дальнейших клинических исследований.

Хроническое системное воспаление и патогенез уролитиаза. Благодаря исследованиям последних лет хорошо известна роль оксидативного стресса, системного воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции, атеросклеротического поражения и сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому вследствие наличия динамичных и сложных патогенетических взаимоотношений между метаболическим синдромом и развитием МКБ весьма

интересным представляется исследование роли хронического воспаления в генезе уролитиаза. Роль цитокинов является критической в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Экстраполируя эти знания на возможные патогенетические процессы непосредственно в почке, некоторые исследователи обнаружили в почечной ткани присутствие молекул, обычно задействованных в воспалительных процессах. Остепонтин, тяжелые цепи молекулы интер-альфа-ингибитора, коллагена, цинк были обнаружены как в нефроне, так и в интерстициальной ткани почки в виде бляшек почечных сосочков у пациентов с мочекаменной болезнью (Evan A. et al., 2011). Baggio V. et al. обнаружили повышенные уровни почечных ферментов, гамма-глутамил-транспептидазы, ангиотензин-1 конвертирующего фермента, б-галактозидазы, N-ацетил-б-глюкозаминидазы в моче пациентов с уролитиазом. Эти маркеры воспаления могут указывать на повреждения уротелия, что приводит, как утверждается, к повышению адгезии кристаллов.

И клинические, и экспериментальные исследования указывают на то, что активные формы кислорода (ROS) и оксидативный стресс (OC) инициируют воспаление. Исследователи выдвинули гипотезу, что в основе камнеобразования в почке могут лежать схожие механизмы. Они обнаружили в моче пациентов с МКБ повышение значений N-ацетил-б-глюкозаминидазы и значительное повышение а-глутатион-s-трансферазы, малондиальдегида и активных метаболитов тиобарбитуровой кислоты. NADPH оксидаза является главным источником активных форм кислорода в почке. Оксидативный стресс может играть важную роль в формировании почечных камней. OC может приводить к нарушениям, которые при определенных обстоятельствах инициируют другие, лежащие в основе повышенной кристаллизации и отложении кристаллов солей. Теория роли воспаления и оксидативного стресса находит подтверждение в исследовании роли антиоксидантов в генезе уролитиаза. Holoch P.A. и Tracy C.R. в исследовании NHANES III (2011) показали, что средние уровни альфа-каротина, бета-каротина и бета-криптоксантина (известные антиоксиданты) были значительно ниже у пациентов с камнями почек (-9,36%, -10,79%, -8,48% соответственно). Дальнейший анализ данных показал, что более высокие уровни бета-каротина и бета-криптоксантина ассоциируется с более низким риском развития МКБ. Экспериментальные работы на животных показали, что использование антиоксидантов у крыс с уролитиазом приводит к снижению признаков апоптоза клеток почечных канальцев, а также значительно снижает отложение кристаллов солей. Ученые предположили, что протективный эффект связан с предупреждением повреждения тубулярного эпителия оксалатом и соответственно предотвращением задержки кристаллов солей и инициации роста камня. Эти результаты косвенно подтверждают вероятную роль

хронического воспаления в развитии МКБ. Данная теория требует дальнейших исследований и подтверждений особенно у пациентов с метаболическим синдромом.

Таким образом, учитывая наличие корреляции между МС и риском развития МКБ, высокую распространенность, а также социальную значимость этих болезней, изучение факторов риска возрастных нарушений андрогенного статуса (висцерального ожирения, МС, ВАД) у пациентов с уролитиазом представляет собой важную междисциплинарную задачу. Это позволит разработать мероприятия, направленные на первичную и вторичную (метафилактику) профилактику МКБ. Значительная распространенность компонентов МС в мужской популяции, а также более высокая заболеваемость МКБ среди мужчин, определяет актуальность и повышенный интерес исследования различных факторов мочевого камнеобразования именно у пациентов мужского пола с метаболическим синдромом и возрастным андрогенным дефицитом.

В настоящее время хирургические методы, направленные на деструкцию и элиминацию конкремента, являются ведущими в лечении мочекаменной болезни. Консервативная терапия, направленная на попытку химического растворения камня и предупреждение его дальнейшего роста, малоэффективна и используется в случаях, когда оперативное лечение по тем или иным причинам не может быть выполнено или не достигнута полная дезинтеграция камня после дистанционной литотрипсии. Поэтому интерес современных исследователей уролитиаза направлен больше не на медикаментозное лечение МКБ, а на предупреждение рецидивного камнеобразования. Метафилактика мочекаменной болезни основана на понятии метаболических нарушений, под которыми понимают расстройства обмена веществ, обусловленные экзогенными или эндогенными причинами, которые этиологически значимы в формировании мочевых конкрементов. Использование различных методов коррекции метаболических нарушений при нефролитиазе влияет на патофизиологию камнеобразования, что может существенно снизить частоту рецидивов.

Анализируя группу больных с рецидивами камней до 1 года после первичного удаления, многими исследователями выявлены у них те или иные метаболические отклонения, что позволило сформулировать факторы риска для рецидивного камнеобразования. Наличие этих факторов у пациентов, подвергающихся оперативному лечению, требует обязательной диагностики метаболических нарушений, соответствующей терапии и наблюдения. У больных, которые получали коррекцию метаболических нарушений, рецидив наблюдался лишь у 15% в течение 10 лет с одиночными почечными камнями и

у 30% с первично множественными камнями. По данным других авторов рецидив зафиксирован у 34% больных в течении 10 лет при медикаментозной коррекции и у 61% больных при соблюдении только диетических рекомендаций. Результаты этих исследований указывают на важность коррекции метаболических нарушений в метафилактике нефролитиаза.

Рациональная, селективная метафилактика МКБ, основанная на диагностике метаболических нарушений и направленная на нормализацию биохимических показателей в моче, является, по мнению всех авторов, наиболее эффективной и безопасной. Коррекция метаболических нарушений при МКБ позволяет достичь ремиссии у 70-91% больных после оперативного лечения и снизить интенсивность процессов камнеобразования у 88-100% пациентов. Многообразие методов коррекции метаболических нарушений при нефролитиазе требует их систематизации и разработки единой дифференцированной схемы для практического использования у больных после оперативного лечения.

Как показано ранее, процессы камнеобразования в почке коррелируют с возрастными нарушениями андрогенного статуса (висцеральное ожирение, метаболический синдром и возрастной андрогенный дефицит). Поэтому помимо специфической коррекции метаболических нарушений при уролитиазе рекомендуется лечение компонентов метаболического синдрома и возрастного андрогенного дефицита в качестве метафилактических мероприятий.

Немедикаментозные методы лечения (изменение образа и стиля жизни, соблюдение принципов рационального питания с учетом типа метаболических нарушений при биохимическом исследовании мочи и состава камня, питьевой режим, физическая активность) являются универсальными для всех пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса и подробно рассмотрены ранее.

С позиции профилактики и метафилактики мочевого камнеобразования весьма актуальным является рекомендация по соблюдению правильного питьевого режима.

Способность почек к концентрированию и осмотическому разведению мочи отражает их суммарную функцию, поскольку в этих процессах принимает участие, как клубочковый аппарат, так и различные отделы почечных канальцев. Установлена выраженная зависимость между процессами камнеобразования и количеством образовавшейся конечной мочи, её относительной плотностью и степенью насыщения. Пациентам с МКБ можно исследовать осморегулирующую функцию почек с помощью пробы Зимницкого с последующим вычислением коэффициента насыщения мочи и расчётом индивидуальной нормы диуреза.

Учитывая важную патогенетическую роль величины диуреза в сатурации мочи кристаллообразующими соединениями, для объективной оценки этого показателя можно определить коэффициент насыщения мочи по формуле:

$$K_{\text{нас}} = \frac{P_{\text{max}} \times (P_{\text{max}} - P_{\text{min}})}{V},$$

где $K_{\text{нас}}$ – коэффициент насыщения мочи;

P_{max} – максимальное значение удельного веса мочи в течение суток;

P_{min} – минимальное значение удельного веса мочи в течение суток;

V – количество суточной мочи в мл.

Увеличение коэффициента насыщения мочи более 6,7 говорит о высокой степени сатурации литогенных субстанций в моче, что требует дополнительной водной нагрузки. Зная коэффициент насыщения мочи, для пациентов с МКБ можно рассчитать индивидуальную норму диуреза с целью профилактики рецидивного камнеобразования по формуле:

$$V_{\text{норм}} = \frac{K_{\text{нас}}}{6,7} \times V,$$

где $V_{\text{норм}}$ – индивидуальная норма диуреза в мл;

$K_{\text{нас}}$ – коэффициент насыщения мочи,

V – суточный диурез в мл.

При диагностике метаболических нарушений у 261 пациента с МКБ среднее значение нормы диуреза составило 1914 мл. Учитывая, что суточный диурез в нормальных условиях составляет 75-85% от выпитой жидкости, рекомендуемый объем водной нагрузки для больного с МКБ по данным исследования составил 2252-2552 мл жидкости в сутки.

Среди медикаментозных методов коррекции возрастных нарушений андрогенного статуса (метаболическом синдроме и возрастном андрогенном дефиците) у пациентов с мочекаменной болезнью могут быть использованы:

1. Лекарственные средства из группы инсулиновых сенситайзеров (метформин). Метформин назначается внутрь перед сном 500-1000 мг в сутки, длительно под контролем уровня глюкозы, инсулина и массы тела.

2. Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота назначаются внутрь в суточной дозе 600 мг.

3. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3-ПНЖК). Ω -3-ПНЖК (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты) назначаются в дозе 840-4000 мг в сутки в зависимости от выраженности нарушений липидного обмена.

4. При диагностированном возрастном андрогенном дефиците:

- При гипогонадотропном гипогонадизме: хорионический гонадотропин 1500 Ед внутримышечно каждые 7 суток.
- При эу- или гипергонадотропном гипогонадизме: гормонозаместительная терапия препаратами тестостерона.

Учитывая, что висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, МС ассоциируются с повышением мочевой экскреции определенных литогенных субстанций, а также промоторов камнеобразования, к терапии может быть подключена дифференцированная схема коррекции наиболее типичных метаболических нарушений, выявляемых при исследовании мочи у пациентов с МКБ на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса: гиперкальциурии, гипероксалурии, гиперурикурии, гипоцитратурии и гипомагнииурии.

Гиперкальциурия

При мочевой экскреции кальция более 300 мг в сутки у мужчин (4 мг/кг/сут).

Диета. Ограничение поступления кальция с пищей. Суточное поступление кальция с пищей не должно превышать 1000 мг. Больному с кальциевым нефролитиазом не рекомендуется избыточное употребление молочных продуктов и кальциевых пищевых добавок. Суммарный приём молочных продуктов (молоко, сметана, творог, йогурт) не должен превышать 200 грамм. Однако следует помнить, что безкальциевая диета может способствовать усилению абсорбции оксалата и вторичному гиперпаратиреозу. С целью избежания этих эффектов потребление кальция должно быть не менее 500 мг в сутки.

Ограничение употребления животного белка. Исключаются из диеты жирные сорта мяса, телятина, цыплята, сало. Рекомендуются мясо и рыба в отварном или тушеном виде. Суточное употребление белка не должно превышать 1 грамма на кг веса пациента или может быть рассчитано по формуле: Белок(грамм) = (мочевина (ммоль/л) x диурез (л) * 0,18) + 13. Больные с нефролитиазом более чувствительны к белковой нагрузке, чем здоровые лица. Результатом метаболизма белка является повышение концентрации продуктов обмена с кислотными свойствами. В условиях ацидоза ингибируется реабсорбция кальция дистальными канальцами нефрона, вследствие чего развивается гиперкальциурия.

Ограничение употребления поваренной соли. Учитывая, что соль у больных с МКБ способствует кальциурии, большую часть блюд следует готовить без добавления соли. Повышенное употребление поваренной соли приводит к натриурезу. Натрий и кальций реабсорбируются общими друг для друга отделами канальцев нефрона, поэтому часто натриурез приводит к гиперкальциурии. Этот эффект наиболее выражен у больных МКБ.

Диета больных с гиперкальциемией должна содержать повышенное количество растительной клетчатки. Клетчатка, богатая фитокислотами, связывает кальций в кишечнике и уменьшает его всасывание. Таким больным рекомендуются ржаной хлеб и блюда из капусты, картофеля, сои, репы. Следует употреблять фрукты (яблоки, груши, арбузы, абрикосы, персики, дыни), избегая фруктов и овощей, богатых оксалатом.

Повышенное употребление жидкости (водная нагрузка). Эта рекомендация показана всем больным с МКБ. Установлено, что у пациентов с плотностью мочи менее 1015 вероятность образования мочевых конкрементов ниже. Для больных с гиперкальциемией объем гидратации должен быть таким, чтобы суточный диурез был не менее 2 литров. С этой целью лучше использовать питьевую воду и отвары мочегонных трав. Гипергидратация организма является эффективной мерой предупреждения камнеобразования. Результатом водной нагрузки является увеличение диуреза и снижение концентрации мочи. Хотя это приводит к увеличению коэффициента ионной активности и усилению кристаллизации, но снижается время пребывания свободных кристаллов в моче и сатурация растворённых компонентов.

Медикаментозная терапия. В зависимости от типа гиперкальциемии рекомендуются следующие лекарственные препараты:

Абсорбтивный тип гиперкальциемии.

1. Тиазидные диуретики. Гидрохлортиазид 0,025 по 1-2 таблетки в сутки в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода. Тиазиды оказывают прямое действие на кальциевые каналы эпителия дистальных канальцев нефронов, что приводит к усилению реабсорбции кальция и секреции натрия. Кроме того, на фоне приёма тиазидов уменьшается всасывание кальция из кишечника, повышается мочевая экскреция магния и цинка, увеличивается суточный диурез.

2. Препараты магния. Магниева соль аспарагиновой кислоты 0,158 по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода. Магний является ингибитором кристаллизации и агрегации оксалата кальция и комплексором оксалата в моче.

3. Алкализующие цитратные смеси. Смеси, содержащие в разных пропорциях цитрат натрия, цитрат калия, цитрат магния, принимаются в индивидуально адаптированной дозе под контролем pH мочи в пределах 6,2-7,0 в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода. Цитрат является комплексором кальция в моче, снижает сатурацию оксалата и фосфата кальция, мочевой кислоты, является ингибитором кристаллизации и агрегации.

Почечный тип гиперкальциемии.

1. Тиазидные диуретики. Гидрохлортиазид 0,025 по 1-2 таблетки в сутки в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода.

2. Препараты этидроновой кислоты в суточной дозе 10 мг на кг массы тела в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода.

3. Препараты магния. Магниева соль аспарагиновой кислоты 0,158 по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода.

4. Алкализующие цитратные смеси. Смеси, содержащие в разных пропорциях цитрат натрия, цитрат калия, цитрат магния, принимаются в индивидуально адаптированной дозе под контролем pH мочи в пределах 6,2-7,0 в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода.

Резорбтивный тип гиперкальциурии.

1. Препараты, содержащие кальцитонин 50 МЕ подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю в течение 1 месяца каждые полгода.

2. Препараты группы амино-бисфосфонатов. Алендронат натрия 0,01 по 1 таблетке в сутки в течение 2 недель каждые полгода. Препараты клодроновой кислоты 0,4 по 1-2 капсулы 2 раза в сутки в течение 10 дней, препараты этидроновой кислоты в суточной дозе 10мг на кг массы тела в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода. Эта группа препаратов эффективно снижает активность остеокластов и связывает гидроксипатит в костной ткани.

Больным с МКБ, у которых диагностирован первичный гиперпаратиреоз, рекомендовано удаление аденомы паращитовидных желез. После оперативного лечения ремиссия по нефролитиазу наблюдается у 90-100% пациентов.

Гипероксалурия

При мочевой экскреции щавелевой кислоты более 40 мг в сутки.

Диета. Ограничение продуктов с повышенным содержанием щавелевой кислоты. Этой группе больных запрещаются: ревень, шпинат, салат, щавель, спаржа, свекла, томаты, орехи, какао, кофе, крепко заваренный чай. Из фруктов и ягод исключаются крыжовник, земляника, слива, клюква, красная смородина. Суточное употребление оксалата не должно превышать 400мг (таблица 1).

Таблица 1 – Содержание оксалата в некоторых продуктах

Продукт	Среднее содержание щавелевой кислоты (100 грамм продукта)
Какао	625мг
Орехи	200-600мг
Чайные листья	375-1450мг
Шпинат	570мг
Ревень	530мг

Учитывая, что аскорбиновая кислота в организме метаболизируется в щавелевую кислоту, употребление витамина С не должно превышать 4 грамм в сутки.

Ограничение употребления животного белка. Исключаются из диеты жирные сорта мяса, телятина, цыплята, сало. Суточный рацион животного белка не должен превышать 150 грамм. Молоко и молочные продукты (творог, сметана, йогурт) употребляются в умеренном количестве до 100 грамм в сутки.

Важным моментом диетических рекомендаций при гипероксалурии на фоне синдрома мальабсорбции (кишечная гипероксалурия) является дополнительное сбалансированное назначение кальциевых пищевых добавок. В кишечнике кальций связывает щавелевую кислоту, что тормозит её абсорбцию и мочевую экскрецию. При суточной мочевой экскреции оксалата более 0,45 ммоль показано дополнительное назначение кальциевых продуктов до суммарной суточной дозы кальция 1000 мг.

Повышенное употребление жидкости (водная нагрузка). Для больных с гипероксалурией объём гидратации должен быть таким, чтобы суточный диурез был не менее 2 литров. Каждый час такой больной должен употреблять не менее 100 мл жидкости. С этой целью лучше использовать питьевую воду и отвары мочегонных трав.

Медикаментозная терапия.

1. Препараты магния. Магниева соль аспарагиновой кислоты 0,158 по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода.

2. Алкализующие цитратные смеси. Смеси, содержащие в разных пропорциях цитрат натрия, цитрат калия, цитрат магния, принимаются в индивидуально адаптированной дозе под контролем pH мочи в пределах 6,2-7,0 в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода.

3. Пиридоксин (витамин В6) в таблетках по 0,04г. По 1 таб. 2 раза в сутки в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода. Пиридоксин выступает кофактором в трансаминировании глиоксиловой кислоты в глицин, что уменьшает синтез щавелевой кислоты.

Гиперурикурия

При суточной экскреции мочевой кислоты более 800 мг у мужчин.

Диета. Ограничение продуктов с повышенным содержанием пуриновых оснований. С целью предупреждения алиментарной гиперурикозурии поступление пуринов с пищей не должно превышать 500 мг в сутки. Для этой группы больных запрещается употребление в пищу внутренних органов животных (печень, почки, сердце, мозги, язык), консервированных продуктов (сардины, шпроты, печень трески, селёдка), мясных отваров, паштетов, студней (таблица 2). Поступление в организм большого количества пуриновых

оснований приводит к увеличению степени урикозурии и снижению кислотности мочи.

Таблица 2 – Содержание мочевой кислоты в некоторых продуктах

Продукт	Среднее содержание пуринов (100 грамм продукта)
телячий тимус	900мг
куриная кожа	300мг
печень	260-360мг
почки	210-255мг
сардины, селёдка	260-500мг
шпроты	260-500мг

Ограничение продуктов с повышенным содержанием щавелевой кислоты. Эта рекомендация особенно актуальна для больных с гиперурикозурической оксалурией, так как мочевая кислота выступает промотором кристаллизации оксалата кальция, и у этой группы больных могут образовываться смешанные урат-оксалатные камни. Поэтому вегетарианство не рекомендуется при уратном нефролитиазе.

Для больных с гиперурикозурией в пищевом рационе необходимо увеличить долю продуктов со щелочными свойствами. Этой группе пациентов рекомендуются в любых видах фрукты, овощи (лимоны, капуста, морковь, тыква, огурцы) и молочные продукты (молоко, творог, сметана, сливки и пр.). В ограниченном количестве (2-3 раза в неделю) мясо и рыба нежирных сортов в отварном или тушеном виде.

Повышенное употребление жидкости (водная нагрузка). Для больных с гиперурикозурией объём гидратации должен быть таким, чтобы суточный диурез был не менее 2 литров. С этой целью лучше использовать питьевую воду и отвары мочегонных трав.

Медикаментозная терапия.

1. Ингибиторы ксантиноксидазы. Аллопуринол назначается в суточной дозе 100-300 мг в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода. Снижая активность ксантиноксидазы, эта группа препаратов тормозит синтез мочевой кислоты из ксантина.

2. Алкализующие цитратные смеси. Смеси, содержащие в разных пропорциях цитрат натрия, цитрат калия, цитрат магния, принимаются в индивидуально адаптированной дозе под контролем pH мочи в пределах 6,2-7,0 в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода.

Гипоцитратурия

При мочевой экскреции цитрата менее 350 мг в сутки.

Гипоцитратурия как возможный причинный фактор нефролитиаза была заподозрена в 15-63% случаев МКБ, причём, как изолированный фактор она диагностируется у 10% больных. У этих пациентов суточная экскреция цитрата составляет менее 220 мг. Под гипоцитратурией понимают экскрецию цитрата с мочой менее 0,6 ммоль в сутки у мужчин и менее 1,03 ммоль в сутки у женщин. По данным литературы основными причинными факторами гипоцитратурии являются: метаболический ацидоз, гипокалийемия, повышенная реабсорбция цитрата почечными канальцами, чрезмерная физическая нагрузка.

Медикаментозная терапия. Алкализизирующие цитратные смеси. Смеси, содержащие в разных пропорциях цитрат натрия, цитрат калия, цитрат магния, принимаются в индивидуально адаптированной дозе под контролем pH мочи в пределах 6,2-7,0 в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода.

Гипомагниурия. При мочевой экскреции магния менее 50 мг в сутки.

Нефролитиаз сопровождается гипомагниурией примерно у 30-50% больных МКБ. Магний является активатором многих ферментов, оказывает влияние на синтез щавелевой кислоты в печени, повышает растворимость фосфата кальция. Магний регулирует стабильность мочи как пересыщенного раствора, выступая ингибитором кристаллизации. Он также является комплексором для оксалата, образуя с ним в моче растворимые соединения.

Медикаментозная терапия. Препараты магния. Магниева соль аспарагиновой кислоты 0,158 по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода.

Список литературы

1. Витамин D и мочекаменная болезнь / С. Ю. Калинин [и др.] / *Consilium Medicum*. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 97–102.
2. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция / И. А. Тюзиков [и др.] // *Андрология и генит. хирургия*. – 2013. – № 4. – С. 36–44.
3. Дедов, И. И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И. И. Дедов, С. Ю. Калинин. – М. : Практ. медицина, 2006. – 240 с.
4. Калинин, С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит : (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.03 / С. Ю. Калинин ; Эндокрин. науч. центр РАМН. – М., 2006. – 47 с.
5. Коррекция возрастного андрогенного дефицита и ее влияние на функциональное состояние мужского организма / Ю. Г. Аляев [и др.] // *Андрология и генит. хирургия*. – 2006. – № 2. – С. 6–13.
6. Метаболический синдром / под ред. Г. Е. Ройтберга. – М. : Медпресс-информ, 2007. – 224 с.
7. Ниткин, Д.М. Возрастной гипогонадизм у мужчин: актуальные аспекты и современное состояние проблемы / Д. М. Ниткин, В. И. Вошула // *Ars Medica*. – 2010. – № 2(22). – С. 67–71.
8. Ниткин Д.М. Обоснование коррекции метаболических нарушений при мочекаменной болезни : автореф. дис. ... к-та мед. наук : 14.00.40 / Д. М. Ниткин ; БелМАПО. – Мн., 2006. – 22 с.
9. Обследование мужчины: state of art / С. Ю. Калинин [и др.]. – М. : Практ. медицина, 2014. – 111 с.
10. Ожирение и метаболический синдром у мужчин: state of art / С. Ю. Калинин [и др.]. – М. : Практ. медицина, 2014. – 126 с.
11. Тюзиков, И. А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек / И. А. Тюзиков // *Сахар. диабет*. – 2014. – № 1. – С. 47–56.
12. Шустер, П. И. Возрастной андрогенный дефицит – один из ведущих этиологических факторов уролитиаза у мужчин / П. И. Шустер // Мужское здоровье: материалы IV Всерос. конгр., Москва, 12-14 нояб. 2008 г. / Рос. о-во «Мужское здоровье»; [под ред. А. А. Камалова]. – М., 2008. – С. 37–38.
13. Association of metabolic syndrome traits and severity of kidney stones: results from a nationwide survey on urolithiasis in Japan / Y. Kohjimoto [et al.] // *Am. J. of Kidney Dis*. – 2013. – Vol. 61, № 6. – P. 923–929.
14. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men / M. Zitzmann [et al.] // *The J. Clin. Endocrinol. and Metab*. – 2006. – Vol. 91, № 11. – P. 4335–4343.

15. Chung, S. D. Increased risk of diabetes in patients with urinary calculi: a 5-year followup study / S. D. Chung, Y. K. Chen, H. C. Lin // *The J. of Urol.* – 2011. – Vol. 186, № 5. – P. 1888–1893.
16. Diabetic kidney stone formers excrete more oxalate and have lower urine pH than nondiabetic stone formers / B. H. Eisner [et al.] // *The J. of Urol.* – 2010. – Vol. 183, № 6. – P. 2244–2248.
17. Evan, A. P. Renal stone disease: a commentary on the nature and significance of Randall's plaque / A. P. Evan, R. J. Unwin, J. C. Williams jr. // *Nephron. Physiol.* – 2011. – Vol. 119, № 4. – P. 49–53.
18. Gorbachinsky, I. Metabolic syndrome and urologic diseases / I. Gorbachinsky, H. Akpinar, D. G. Assimos // *Rev. in Urol.* – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. e157–e180.
19. Guidelines on male hypogonadism [Electronic resource] / G. R. Dohle [et al.] ; Eur. Assoc. of Urology. – 2015. – Mode of access: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2015.pdf>. – Date of access: 12.08.2015.
20. Holoch, P. A. Antioxidants and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey / P. A. Holoch, C. R. Tracy // *J. of Endourol.* – 2011. – Vol. 25, № 12. – P. 1903–1908.
21. Impact of insulin resistance, insulin and adiponectin on kidney stones in the Japanese population / R. Ando [et al.] // *Int. J. of Urol.* – 2011. – Vol. 18, № 2. – P. 131–138.
22. Insulin resistance increases the risk of urinary stone formation in a rat model of metabolic syndrome / A. Iba [et al.] // *BJU Int.* – 2010. – Vol. 106, № 10. – P. 1550–1554.
23. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome / N. M. Maalouf [et al.] // *Clin. J. of Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 2, № 5. – P. 883–888.
24. Maalouf, N. M. Metabolic syndrome and the genesis of uric acid stones / N. M. Maalouf // *J. of Ren. Nutr.* – 2011. – Vol. 21, № 1. – P. 128–31.
25. Ritz, E. Metabolic syndrome and kidney disease / E. Ritz // *Blood Purification.* – 2008. – Vol. 26, № 1. – P. 59–62.
26. Sakhaee, K. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis / K. Sakhaee, N. M. Maalouf // *Semin. In Nephrol.* – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 174–80.
27. Sheen Y. J. Metabolic syndrome and renal injury [Electronic recourse] / Y. J. Sheen, W. H. Sheu // *Cardiol. Res. and Pract.* – 2011. – Vol. 2011. – Mode of access: <http://www.hindawi.com/journals/crp/2011/567389/>. – Date of access: 20.08.2015.

Учебное издание

Ниткин Дмитрий Михайлович
Гресь Аркадий Александрович

Роль метаболического синдрома в генезе мочекаменной болезни

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Д.М. Ниткин

Подписано в печать 11. 02. 2016. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,56. Уч.- изд. л. 1,14. Тираж 100 экз. Заказ 63.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.