

# Метаболитни изследвания и профилактика на рецидиви при пациенти с уролитиаза

Д. Петрова<sup>1</sup>, К. Петкова<sup>2</sup>, И. Салтиров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по нефрология

<sup>2</sup>Клиника Ендоурология и ЕКЛ

Катедра Урология и нефрология

Военномедицинска академия - София

## Metabolic evaluation and recurrence prevention in urolithiasis

D. Petrova<sup>1</sup>, K. Petkova<sup>2</sup>, I. Saltirov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Nephrology

<sup>2</sup>Division of Endourology and SWL

Department of Urology and Nephrology

Military Medical Academy - Sofia

### РЕЗЮМЕ

Уролитиазата е заболяване с нарастваща честота в световен мащаб. Поради преобладащото засягане на пациенти в млада възраст, високата честота и рецидивност на уролитиазата, заболяването е свързано със значителни икономически разходи, чести хоспитализации, риск от увреждане на бъбречната функция и нарушаване на качеството на живот на пациента. Провеждането на метаболитни изследвания при различните типове уролитиаза дава възможност за корекция на наблюдаваните нарушения, профилактика и намаляване честотата на рецидивите. Изследването на всички пациенти с уролитиаза включва анализ на химичния състав на конкремента и основна оценка на риска от рецидиви. При пациентите с висок риск от рецидиви се препоръчва разширено метаболитно изследване на 24-часова урина и кръвни показатели. Профилактиката на рецидивите се извършва чрез общи превантивни мерки и специфично медикаментозно лечение в зависимост от химичния състав на конкремента и идентифицираните метаболитни нарушения.

**Ключови думи:** уролитиаза, метаболитни изследвания, профилактика на рецидиви

### ABSTRACT

Urolithiasis is a highly prevalent disease worldwide. Its predominance in young patients, high recurrence rate, frequent need of hospitalization and increased risk of kidney function deterioration increase the economic burden of urolithiasis and impair the quality of life of patients. The metabolic evaluation in stone disease aims to correct metabolic abnormalities and reduce recurrence rate. All urolithiasis patients should undergo stone analysis and basic evaluation. High risk patients should undergo specific metabolic evaluation and 24-hour urine evaluation. Recurrence prevention includes general preventive measures and stone-specific pharmacologic intervention to correct the underlying metabolic abnormalities.

**Key words:** urolithiasis, metabolic evaluation, recurrence prevention

## ВЪВЕДЕНИЕ

Нефролитиазата е заболяване с висока рецидивност и нарастваща честота в световен мащаб. Според различни източници индивидуалния риск от образуване на бъбречни конкременти е между 5-10%, рискът от рецидиви след първични конкременти - около 50% в рамките на първите 5 г. и 70-80% в рамките на първите 10г [1,2,3]. Поради преобладаващото засягане на пациенти в млада възраст и високата честота и рецидивност на уролитиазата, заболяването е свързано със значителни икономически разходи, чести хоспитализации и нарушаване на качеството на живот и психосоциалното благополучие на пациента.

Нефролитиазата може предизвика сериозно увреждане на бъбречната функция чрез обструкция, инфекция, паринхимно засягане от генетично обусловени нарушения в обмяната, нефрокалциноза, първична хипероксалурия и други нарушения, предразполагащи към образуването на конкременти в бъбрека [4]. Честите урологични интервенции при пациенти с рецидивираща литиаза също водят до нарушаване бъбречната функция. Нови клинични проучвания сочат, че пациентите с бъбречно-каменна болест имат двойно по-висок риск за развитие на хронично бъбречно заболяване и достигане до терминална бъбречна недостатъчност, а рискът е значително по-висок при жените и пациентите с наднормено тегло [5].

Провеждането на метаболитни изследвания при различните типове уролитиаза дава възможност за корекция на наблюдаваните нарушения с цел профилактика и намаляване честотата на рецидивите.

### Основна оценка на риска

При пациентите с нефролитиаза е необходимо да се идентифицират възможните рискови фактори, считани за отговорни за камъкообразуването или допринасящи за него. Основната оценка има за цел да определи пациентите с висок риск от рецидиви и/или усложнена литиаза, при които може да е необходима допълнителна метаболитна оценка.

Процесът на обща оценка на риска от рецидиви при пациенти с бъбречно-каменна болест включва [6,7]:

- Анамнеза и физикален преглед – насочени към настоящето заболяване на пациента, придружаващи и минали заболявания, фамилна предиспозиция, социална среда, начин на живот и хранене.
- Изследване на урина - общо химично изследва-

не (относително тегло, рН, химичен анализ) и седимент (наличие на кристали, левкоцити, еритроцити)

- Серумна биохимия - електролити, калций, креатинин и пикочна киселина
- Образни изследвания – за оценка на наличието на конкременти или остатъчни фрагменти след хирургично лечение

Анализ на химичния състав на конкремента - осъществява се при всички пациенти спонтанна елиминация на конкремент или хирургично лечение чрез методите на инфрачервена спектроскопия, рентгенова дифракция или еквивалентни методи [6]. Съставът на камъните насочва към необходимостта от допълнителна метаболитна оценка за изясняване на причината за образуване на камъни.

След спонтанна елиминация на конкремент или оперативно лечение, всеки пациент трябва да бъде подложен на основна оценка, за да бъде оценен в група с нисък или висок риск от рецидиви.

Според препоръките на Европейската Асоциация по Урология основните критерии свързани с висок риск от рецидиви на уролитиаза са [6]:

### 1. Общи

- Ранна клинична изява на нефролитиазата (специално деца и тинейджъри)
- Фамилна анамнеза за бъбречно каменна болест
- Конкременти съдържащи брушит
- Уратни конкременти и такива съдържащи урат
- Инфекциозни камъни
- Единствен бъбрек

### 2. Заболявания, свързани с висок риск от камъкообразуване

- Хиперпаратиреоидизъм
- Нефрокалциноза
- Стомашно-чревни заболявания (т.е. йеюно-илеален байпас, чревна резекция, Болест на Крон, малабсорбционни състояния, чревна хипероксалурия) и бариатрична хирургия
- Саркоидоза

### 3. Генетични заболявания

- Цистинурия (тип А, В, АВ)
- Първична хипероксалурия (PH)
- Бъбречна тубулна ацидоза (RTA) тип I
- 2,8-дихидроксиаденин
- Ксантинурия
- Синдром на Lesch-Nyhan

- Кистозна фиброза

#### 4. Медикаментозно обусловена литиаза

#### 5. Анатомични аномалии, свързани с камъкообразуване

- Медуларен бъбрек (тубуларна ектазия)
- Обструкция на пиелоуретералния сегмент
- Каликс дивертикул или каликсна киста
- Стриктура на уретера
- Везикоуретерален рефлукс
- Подковообразен бъбрек
- Уретероцеле

#### Разширена метаболитна оценка

Установяването на абнормни показатели при лабораторните изследвания в рамките на основната оценка на риска определят нуждата от допълнителна разширена метаболитна оценка в зависимост от химичният състав на конкремента [6].

Разширеното метаболитно изследване включва анализ на 2 последователни 24-часови проби от урина, при провеждането на което пациентите трябва да следват обичайния за тях начин на живот и хранене [8,9].

#### □ Калциевооксалатна и калциевофосфатна уролитиаза:

Освен изследване на 24-часова урина, изследваните показатели при пациенти с калциевооксалатна литиаза включват и серумен креатинин, натрий, калий, хлорид, йонизиран калций (или общ калций и албумин), пикочна киселина и интактен паратхормон (ПТХ) при повишени нива на серумния калций. Анализът на урината включва измерване на обема на урината, рН, относително тегло, натрий, калций, оксалат, пикочна киселина, цитрат и магнезий [6,7,10].

- Повишените нива на йонизиран калций в серума (или общия калций и албумин) изискват оценка на интактния ПТХ, за да се потвърди или изключи предполагаем хиперпаратиреоидизъм [НРТ] [6]. Наличието на киселинен арест (рН на урина постоянно <6) може да стимулира кокристализацията на пикочната киселина и калциевия оксалат. Повишената екскреция на пикочна киселина (> 4 mmol/ден при възрастни или >12 mg/kg/ден при деца) може да действа като промотор на калциевооксалатната кристализация [11,12]. Оксалатна екскреция >0.5 mmol/ден при възрастни (>0.37

mmol/1.73 m<sup>2</sup>/ден при деца) потвърждава хипероксалурия. Първична хипероксалурия се проявява в три генетично определени форми, а вторичната хипероксалурия възниква поради чревна хиперабсорбция на оксалат или екстремен прием на оксалат [13,14]. Трайно повишено рН на урината > 5,8 през целия ден предполага наличието на бъбречна тубулна ацидоза (RTA), при условие че е изключена уринарна инфекция, като тестът с прием на амониев хлорид потвърждава диагнозата [6].

- **Уратна уролитиаза:** Основните етиологични фактори при пациенти с уратна литиаза са рН на урината <5.5 и хиперурикозурия – екскреция на пикочна киселина в урината ≥4 mmol/ден при възрастните и >0.12 mmol/kg при децата. Амониоево-уратната литиаза се свързва с уринарна инфекция, малабсорбция и малнутриция. Кристализацията на амониевите урати се осъществява при по-високо рН на урината >6.5, хиперурикозурия и наличие на амониєви катиони. При пациентите с уратна уролитиаза най-често се установява хиперурикемия и хиперурикозурия, които могат да се дължат на свръхприем на богата на пурины храна, миелопролиферативно заболяване, ендогенна свръхпродукция резултат на ензимно нарушение, подагра, тумор лизис синдром, прием на някои медикаменти, катаболизъм и др. Кръвните изследвания включват изследване на серумен креатинин и пикочна киселина. Уринния анализ изисква измерване на обема на урината, относителното тегло, рН профил, пикочна киселина, урокултура и 24-часова урина [6,15-18].

- **Струвитна и инфектирана уролитиаза:** Инфекциозните конкременти съдържат следните минерали: струвит, карбонат апатит, амониев урат. Метаболитното изследване при тези пациенти включва урокултура с антибиограма, рН на урината, серумен креатинин. В урокултурата се откриват уреаза продуциращи бактерии (най-често *Proteus mirabilis*), които отделят голямо количество амониєви йони, алкализират урината [18].

- **Цистинова уролитиаза:** разширеното метаболитно изследване включва серумен креатинин, обем на урината, рН, относително тегло и 24-часова урина за количествена оценка на цистинурията. Цистинът е слабо разтворим в урината и кристализира спонтанно дори и при физиологично рН

на урината. Типичните хексагонални кристали се установяват в седимента на едва при 20-25% от пациентите с цистова литиаза [19].

### Превенция на рецидиви на уролитиаза

Европейската урологична асоциация и Американската урологична асоциация препоръчват провеждането на профилактика и метафилактика при пациенти с нефролитиаза чрез общи превантивни мерки и медикаментозна терапия.

Терапевтичната корекция на всяка наблюдавана аномалия или отклонение може да противодейства на бъдещото камъкообразуване и да повлияе благоприятно хода на заболяването. Превенцията на рецидивите при уролитиаза и трябва да се персонализира според риска от повторно възникване, тежестта на заболяването, наличие на придружаващи заболявания и не на последно място мотивацията на самия пациент.

### Общи превантивни мерки

Общите превантивни мерки при всички пациенти с уролитиаза включват корекция на питейния и хранителен режим и промяна в стила на живот и физическата активност (Таблица 1) [6,7].

Таблица 1. Общи превантивни мерки при пациенти с уролитиаза

Прием на течности	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием на течности 2.5-3л/дневно</li> <li>• Циркадно разпределение на приема</li> <li>• Напитки с неутрално PH</li> <li>• Диуреза над 2л/денонощие</li> <li>• Поддържане на относително тегло на урината &lt; 1.010</li> </ul>
Балансирано хранене	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Балансирана диета</li> <li>• Повишен прием на зеленчуци и фибри</li> <li>• Нормален прием на калций - 1-1.2 г/дн</li> <li>• Ограничаване на приема на NaCl до 4-5 г/дн</li> <li>• Ограничаване на белтъчините в храната до 0.8-1 г/кг/дневно</li> </ul>
Здравословен начин на живот	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нормален BMI 18-25 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Ограничаване на стреса</li> <li>• Добра физическа активност</li> <li>• Избягване на екстремна загуба на течности</li> </ul>

### Медикаментозна терапия

**Калциевооксалатна уролитиаза:** Медикаментозната терапия при пациенти с калциевооксалатна уролитиаза включва приложението на ме-

дикаменти за намаляване на хиперкалциурията, хипероксалурията и корекция на хипоцитратурията. Приложението на тиазидни диуретици намалява хиперкалциурията и е показано при пациенти с екскреция на калций в 24-часова урина >8 mmol/ден [10,18]. Цитратите са естествен инхибитор на преципитацията на калциевия оксалат и алкализират урината. Приложението на перорален цитрат (калиев цитрат, натриев цитрат, магнезиев цитрат) в доза 9-12 г/дневно е препоръчително при пациенти с данни за хипоцитратурия [18,20-22]. Първичната хипероксалурия може да бъде коригирана с приложение на пиридоксин [18,20-22].

**Калциевофосфатна уролитиаза:** При пациентите с калциевофосфатна уролитиаза често се установява наличието на дистална тубулна ацидоза. Медикаментозното лечение включва приложение на перорален цитрат в доза 9-12 г/дневно за алкализиране на урината и намаляване на интрацелуларната ацидоза в нефрона [23,24]. При персистиране на хиперкалциурия >8 mmol/ден е показано приложението на тиазиден диуретик [10,18].

**Уратна и амониено уратната литиаза:** Поради нарастващата разтворимост на пикочната киселина при pH>5.5, специфичната терапия включва алкализация на урината с перорален цитрат (калиев цитрат, натриев цитрат, магнезиев цитрат) или натриев бикарбонат до pH 6.2-6.8 за ограничаване на кристализацията на уратите, а при необходимост от литолиза до стойности на pH 6.5-7.2 [17,18,20]. При лабораторни данни за хиперурикемия е показано приложението на алопуринол или фебуксостат за намаляване на стойностите на пикочната киселина в серума [18,20].

**Струвитна и инфектирана уролитиаза:** Наличието на инфекция в урината и в конкремента е основният етиологичен фактор за рецидивирание на уролитиазата, поради което хирургично отстраняване на всички налични конкременти и антибиотично лечение са от основно значение за намаляване на риска от рецидиви [6,7,25]. При трайно повишено pH на урината >5.8 може да се приложи ацидифициране на урината с метионин или амониенов хлорид и уреазни инхибитори [18,26,27].

**Цистинова уролитиаза:** Освен общите превантивни мерки, при пациентите с цистинурия е препоръчителна диета с ниско съдържание на ме-

тионин (за намаляване на уринната екскреция на цистин, но се спазва трудно от пациентите), консумация на натрий до 2 g/д и повишен и равномерно разпределен прием на течности през деня до достигане на обем на урина за 24 часа над 3 литра [6,7]. За увеличаване на разтворимостта на цистин в урината е показана алкализация на урината чрез перорален цистрат до постигане на pH >7.5 [18-22]. При пациенти с екскреция на цистин >3 mmol/ден в 24 часова урина приложението на тиопропин намалява цистинурията, но поради честите нежелани реакции - например развитие на нефритен синдром, лечението се прекратява [18].

### Терапевтичен мониторинг

Проследяването на пациентите с нисък риск от рецидиви, следващи общи превантивни мерки, включва образни изследвания (бъбречна ехография и/или рентгенови изследвания) за оценка на появата на нови конкременти или нарастване на съществуващи стари и основни лабораторни изследвания. Пациентите с висок риск, при които е извършено разширено метаболитно изследване и провеждат медикаментозна терапия, подлежат на контролно изследване на 24-часова урина 8-12 седмици след началото на лечението. Това дава възможност да се коригира дозата на прилаганите медикаменти, ако предразполагащите рискови фактори в урината не са се нормализирали. След като показателите в урината се нормализират, е достатъчно да се извършва контролно изследване на 24-часова урина на всеки 12 месеца [22,28].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Провеждането на основна оценка за риска от рецидиви при пациентите с бъбречно-каменна болест дава възможност да се установят високо рискови пациенти, при които да се проведе разширено метаболитно изследване и специфична профилактика според типа уролитиаза и установените метаболитни нарушения. Приложението на общи превантивни мерки и специфична медикаментозна терапия дава възможност да се коригират предразполагащите фактори в състава на урината и да се намали честотата на рецидивите. Периодичното проследяване за оценка на ефекта от лечението и корекция терапията е от основно значение за установяването на рецидиви на

уролитиазата и своевременното им лечение с цел запазване на бъбречната функция и превенция на хроничното бъбречно заболяване.

### БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol* 2005;173:848-57.
2. 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 Int* 2003;63:1817-23.
3. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone. *Ann Intern Med* 1989;111:1006-9.
4. Gambaro G, Croppi E, Coe F et al: Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol* 2016; 29: 715.
5. Gambaro G, Croppi E, Bushinsky D et al. The Risk of Chronic Kidney Disease Associated with Urolithiasis and its Urological Treatments: A Review. *J Urol*. 2017 pii: S0022-5347(17)39245-5.
6. Türk C, Neisius A, Petrik A, et al. members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. Guidelines on Urolithiasis. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology, 2017
7. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol* 2014; 192:316-324
8. Parks JH, Goldfisher E, Asplin JR, Coe FL. A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. *J Urol* 2002;167:1607-12.
9. Nayan M, Elkoushy MA, Andonian S. Variations between two 24-hour urine collections in patients presenting to a tertiary stone clinic. *Can Urol Assoc J* 2012;6:30-3.
10. Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol* 1999;13:679-85.
11. Laerum E, Larsen S. Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A doubleblind study in general practice. *Acta Med Scand* 1984;215:383-9.
12. Coe FL. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1978;13:418-26
13. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;75:1264-71.
14. Hoppe B, Leumann E, von Unruh G, Laube N, Hesse A. Diagnostic and therapeutic approaches in patients with

- secondary hyperoxaluria. *Front Biosci* 2003;8:e437–43.
15. Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2007;34:335–46.
  16. Chou YH, Huang CN, Li WM, et al. Clinical study of ammonium acid urate urolithiasis. *Kaohsiung J Med Sci* 2012;28:259–64.
  17. Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol* 2010;23 (Suppl 16):S165–9.
  18. Skolarikos A, Straub M, Knoll T et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol*. 2015 Apr;67(4):750-63
  19. Knoll T, Zollner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2005;20:19–24.
  20. Pearle MSAJ, Coe FL, Rodgers A, Worcester EM, (Committee 3). Medical management of urolithiasis. In: Denstedt J, Khoury S, editors. 2nd international consultation on stone disease. Plymouth, UK: Health Publications; 2008. p. 57–84.
  21. Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int* 2011;79:385–92.
  22. Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R, Hoppe BB, Williams HE, editors. Urinary stones, diagnosis, treatment and prevention of recurrence. ed 3. Basel, Switzerland: Karger AG; 2009.
  23. Domrongkitchaiporn S, Khositseth S, Stitchantrakul W, Tapaneyaolarn W, Radinahamed P. Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;39:383–91.
  24. Maxwell AP. Genetic renal abnormalities. *Medicine* 2007;35:386– 92.
  25. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol* 2005;23:309–23.
  26. Jarrar K, Boedeker RH, Weidner W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. *Ann Urol (Paris)* 1996;30:112–7.
  27. Wall I, Tiselius HG. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. *Urol Int* 1990;45:336–41.
  28. Norman RW, Bath SS, Robertson WG, Peacock M. When should patients with symptomatic urinary stone disease be evaluated metabolically? *J Urol* 1984;132:1137–9.

**Адрес за кореспонденция:**

Д-р Даниела Петрова  
Клиника по нефрология  
Катедра Урология и Нефрология  
Военномедицинска академия  
Бул., „Св. Георги Софийски“ 3  
София, 1606, България  
Тел.: +359 886391534  
e-mail: dan\_petrova@abv.bg

**Address for correspondence**

Dr. Daniela Petrova  
Clinic of Nephrology  
Department of Urology and Nephrology  
Military Medical Academy  
Bulv. "Georgi Sofiiski" 3  
Sofia 1606, Bulgaria  
Tel.: +359 886391534  
e-mail: dan\_petrova@abv.bg