

SUMMARY

ANTIRECIDIVE THERAPY UNDER NEPHROLITHIASIS AFTER USE OF CONTEMPORARY OPERATION METHODS OF REMOVING OF CONCREMENTS

A.I. Novikov, T.N. Nazarov, S.A. Majidov, E.I. Saad

The article to problem of nephrolithiasis is dedicated. Authors received results of the 3 year-care of 80 patients with the disease. Patients were parted into two groups: based and control. To patients of based group rising litholysis and metaphylaxy of nephrolithiasis by hyaluronidase were made. Results of the therapy and dispenser investigations showed low relapse of lithogenesis in patients of based group and high relapse in control.

Key words: nephrolithiasis, lithotripsy, rising litholysis, metaphylaxy, hyaluronidase

Адрес для корреспонденции:

А.И. Новиков - зав.каф. урологии и андрологии СПбМА им. М.И. Мечникова; Санкт-Петербург, Российская Федерация; Тел.: +7-911-014-0007, 585-35-02 (кафедра)

ЗНАЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ МОЧИ ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИХ К РАЗВИТИЮ СОЧЕТАННОЙ МОЧЕ- И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Т.Н. Назаров, А.И. Новиков, В.П. Александров,
М.А. Абдуллаев*, С.А. Маджидов

Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования

* Санкт-Петербургская медицинская
академия им. М.И. Мечникова, Россия

Статья посвящена актуальной проблеме современной медицины - сочетанному заболеванию почек и билиарной системы, как органов - мишеней, поражаемых при нарушении обменных процессов в организме, что приводит к образованию камней. Авторами приводятся результаты исследований некоторых физико-химических и биохимических факторов мочи у 62 пациентов и 25 здоровых добровольцев. Используются современные методы диагностики. Полученные результаты дают основание считать, что изучение доклинических признаков МКБ и ЖКБ даёт возможность специалисту соответствующего профиля эффективно влиять на их развитие и течение на ранних этапах, а также осуществлять патогенетическую метафилактику этих распространённых заболеваний человека.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, жёлчнокаменная болезнь

Введение. Мочекаменная болезнь (МКБ, нефролитиаз) продолжает оставаться одним из наиболее распространённых урологических заболеваний [4,9,12,23,24]. Заболеваемость нефролитиазом в последние два десятилетия имеет тенденцию к росту и, по некоторым прогнозам, в ближайшем будущем увеличится в два раза [1,4,8,12]. Наряду с заболеваемостью, имеется тенденция к росту смертности от нефролитиаза [8,9,12].

Мочевой камень является терминальным состоянием комплекса трудноопределяемых нарушений обмена кристаллообразующих субстанций на различных уровнях биологической системы [3,4,16,17,18,19,22]. Моча является смесью истинного и коллоидного растворов, которые несут комплексную информацию об интегративной функции почек, как сложного гомеостатического органа [12,20]. Течение МКБ нередко сочетается с другими заболеваниями в организме, которые имеют некоторые общие патогенетические факторы. Одним из таких заболеваний является жёлчнокаменная болезнь (ЖКБ), которая встречается у 10% больных нефролитиазом [7]. В настоящее время механизмы развития и предрасполагающие факторы МКБ и ЖКБ изучены недостаточно. Выяснение сочетанного заболевания почек и билиарной системы как органов - мишеней, поражаемых при нарушении обменных процессов в организме, является актуальной и своевременной задачей современной медицины [3,5,10,21].

Цель настоящего исследования: изучить некоторые скрытые эндогенные физико-химические и биохимические факторы мочи, предрасполагающие к развитию сочетанной моче- и жёлчнокаменной болезни.

Материалы и методы. Объектом исследования были 62 пациента, которые избирательно собраны в клиниках урологии и хирургической болезни в период с 2006 по 2008 года и имели сочетание МКБ и ЖКБ. Возрастной диапазон для обследуемых пациентов составил от 30 до 62 лет - в среднем 38,8 лет, из них женщин - 28, мужчин - 24. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 32 пациента, которые лечились по поводу МКБ, а ЖКБ, как сопутствующая, протекала латентно и находилась в состоянии ремиссии. Вторую группу составили 30 пациентов, которые лечились по поводу ЖКБ, а МКБ у них сопутствовала без клинических проявлений. Для сравнения результатов исследования была выделена третья группа (контрольная) - 25 человек добровольцев, здоровых людей, в возрасте от 29 до 60 лет, женщин - 13, мужчин - 12, которые согласились на амбулаторное исследование.

Всем пациентам и добровольцам, составляющим контрольную группу в клинике, проведено комплексное обследование: клинико - биохимические анализы крови и мочи, уточнение объёма суточного диуреза, лучевые методы диагностики (УЗИ, МКТ) почек и мочевыводящих путей, а также жёлчного пузыря и жёлчевыводящих путей.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось во всех изучаемых группах на ультразвуковых аппаратах Sono Ace 8000 фирмы Medison, Hitachi-6500 и SONOLINE Prima "Siemens", конвексным датчиком частотой 3,5-4 МГц. Мультиспиральная компьютерная томография (МКТ) производилась на аппарате фирмы General Electric "Signa" 1,5 Т.

Исходя из задач исследования, во всех группах пристальное внимание уделялось исследованиям некоторых физико-химических параметров мочи:

1. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы, α -глюкозидазы, лактатдегидрогеназы, аминопептидазы А, определяли на автоматическом анализаторе "Hitachi-911" фирмы "Рош Диагностикс" и одноканальном фотометре фирмы "Эко - Мед - Полл" EPOLL-1 [6].

2. Определение содержания основных фракций фосфолипидов: общего фосфолипида, фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, общего холестерина и эфиров холестерина в моче проводили методом тонкослойной хроматографии на готовые к употреблению пластинки фирмы "Хемапол" [6].

3. Кинематическую вязкость мочи определяли при помощи вискозиметра капиллярного стеклянного (ВПЖ-1) [4].

4. Поверхностно-свободную энергию мочи мы определяли при помощи сталагмометра Трубе в термостабилизированной ячейке [2,4].

5. Электропроводность мочи определяли в термостабилизированной ячейке с платиновыми электродами при помощи моста переменного тока Р5021 [4].

6. Уровень осмотичности мочи измеряли при помощи Осмометра ОМКА 1Ц-01.

7. Потенциал седиментации (эффект Дорна) мы измеряли в стеклянной пробирке, заполненной центрифугированной мочой (1000 об/мин, 3 мин), при помощи платиновых электродов, расположенных на дне и поверхности исследуемой среды. В качестве измерителя использован иономер ЭВ-74 [14].

8. Кристаллоингибирующую активность мочи определяли методом сравнения интенсивности естественной кристаллизации смеси 1 мкл 0,05 ммоль/л хлорида кальция и 1 мкл 0,05 ммоль/л оксалата натрия в 1 мкл дистиллированной воды с кристаллизацией указанных объемов ингредиентов в моче обследуемого больного. У здоровых людей отношение числа кристаллов в воде к числу кристаллов в моче превышает 1,4 [4].

9. Уровень ионизации кальция мочи определяли при помощи кальциевого ионоселективного электрода ЭМ-Са-01, а уровень ионизации магния - суммарным ионоселективным электродом Са²⁺/Mg²⁺ и иономером ЭВ-74 [6, 15].

10. Определяли суточный диурез как объективный показатель типа водного обмена в организме и степени напряжения концентрирующих механизмов тубулярного аппарата почек. Уменьшение суточного приёма жидкости (гиподидия) - как фактор предрасположенности к литогенезу, у пациентов с камнеобразованием встречается достоверно чаще, чем у здоровых [4, 10, 12].

Результаты и их обсуждение. В результате комплексного исследования у всех пациентов первой и второй группы достоверно установлен диагноз МКБ и ЖКБ. В анализах мочи выявлены следующие изменения: в виде кристаллурии - у всех 62 пациентов, у 26 пациентов первой группы и у 13 пациентов второй группы - в виде лейкоцитурии, микрогематурии и микропротеинурии. В клиническом анализе крови в основном отмечен лейкоцитоз и повышение скорости оседания эритроцитов соответственно у 2 и 4 группах пациентов. В биохимических показателях у пациентов первой и второй группы признаки почечной или печёночной недостаточности не отмечены. Лучевыми методами диагностики (УЗИ и МСКТ) уточнены размеры выявленных конкрементов (от 8мм до 3см). В обеих группах у всех пациентов диагностированы камни почки и жёлчного пузыря. Односторонние камни почки установлены у 41 пациентов, а двусторонние у 21 пациентов. Из них у 12 - коралловидные камни (односторонние у 4, двусторонние - у 8 пациентов). Камни жёлчного пузыря были диагностированы у всех пациентов - единичные камни у 17, а у остальных 45 пациентов - от двух и до множественных. Средний суточный диурез в первой группе составил $0,98 \pm 0,07$ л/сут, а у пациентов во второй группе $0,92 \pm 0,08$ л/сут. В третьей группе - здоровые люди, по результатам комплексного исследования патологии не выявлено и суточный диурез у них составил в среднем $1,73 \pm 0,08$ л/сут.

Результаты анализов мочи показали присутствие кристаллов мочевых камней в обеих группах в отличие от контрольной. В первой группе кристаллы оксалатов выявлены у 58%, уратов - у 21%, фосфатов - у 11%, смешанные - у 10%, а во второй группе соответственно - 47%, 18%, 7%, - 18%. Крупные (более 12 мкм) кристаллы в моче обнаружены у 78% первой и 67% пациентов второй группы. Более того, у 26 (81,3%) пациентов первой группы и 13 (43,3%) второй группы мочевой синдром характеризовался развитием микрогематурии в сочетании с микропротеинурией.

Известно, что одним из вариантов микропротеинурии является гиперэнзимурия [11, 13]. В этой связи нами была дана оценка уровня энзимурии в исследуемых группах (табл.). Изучение уровня энзимурии показало, что для всех групп характерно достоверное повышение экскреции энзимов, в сравнении с контролем ($P < 0,05$). При сравнительном анализе уровня экскреции энзимов с мочой, имеющих различную внутриклеточную локализацию, установлено, что более выраженная гиперэнзимурия (повышенная экскреция щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы, α -глюкозидазы, аминопептидазы А, лактатдегидрогеназы; $p < 0,05$) характерна для больных 1-й группы.

Анализ показателей поверхностно-свободной энергии мочи, обусловленной наличием поверхностно-активных веществ (необходимо отметить, что к поверхностно-активным веществам мочи могут быть также отнесены белковые вещества, в первую очередь энзимы мочи - щелочная фосфатаза, γ -глутамилтрансфераза, α -гликозидаза α -аминооксидаза и лактатдегидрогеназа), кинематической вязкости мочи, электропроводности, уровня ионизации кальция и магния мочи, кристаллингибирующей активности мочи и суточный диурез в группах здоровых и больных с латентным нефролитоазом и нефролитоазом латентно текущим холелитоазом выявили ряд изменений физико-химических свойств мочи (табл.). Полученные результаты показали, что ранними проявлениями мочекаменной болезни являются: снижение суммарной кристаллообразующей способности мочи, уменьшение поверхностно-свободной энергии на фоне гиподипсии, повышение ионизации кальция и снижение ионизации магния мочи. Выявленные изменения степени ионизации кальция и магния имеют важное прогностическое значение. Так как уровень ионизации кальция мочи отражает насыщенность активных ионов кальция в единице исследуемой среды, а уровень ионизация магния - степень насыщения мочи активными ингибиторами кристаллизации оксалата кальция, таким образом, в процессе фазовых переходов насыщенных растворов в твёрдую форму основную роль будет играть не суммарный магний, а его активная фракция.

Таблица

Физико-химические и биохимические показатели мочи у больных 1-й, 2-й и 3-й групп (M \pm t)

Показатели мочи	Контрольная группа Здоровые люди (30 человек)	Первая группа МКБ сопутствующие ЖКБ (32 человек)	Вторая группа ЖКБ сопутствующие МКБ (30 человек)
Поверхностно-свободная энергия, дин/см	69,3 \pm 0,32	70,11 \pm 0,34*	73,5 \pm 0,53*
Кинематическая вязкость, сСт	1,07 \pm 0,02	1,28 \pm 0,07*	1,36 \pm 0,03*
Электропроводность, См-1/см-1	0,027 \pm 0,005	0,020 \pm 0,005*	0,017 \pm 0,003*
Осмотичность, мОсм/л	650,4 \pm 46,1	862,4 \pm 48,5	855,1 \pm 56,8*
Потенциал седиментации, мв	55,1 \pm 4,3	66,4 \pm 4,1*	64,2 \pm 3,8*
Кристаллингибирующая активность	1,45 \pm 0,03	1,22 \pm 0,03*	1,16 \pm 0,03*
Ионизация кальция, %	25,5 \pm 2,2	31,9 \pm 3,8*	32,1 \pm 3,2*
Ионизация магния, %	25,6 \pm 1,5	22,2 \pm 1,1*	21,3 \pm 1,2*
Щелочная фосфатаза	2,09 \pm 0,15	4,42 \pm 0,73*	4,01 \pm 0,85*
γ -Глутамилтрансфераза	2,58 \pm 0,25	6,65 \pm 0,42*	5,73 \pm 0,64*
α -Глюкозидаза	0,71 \pm 0,27	2,37 \pm 0,21*	1,53 \pm 0,27*
Аминопептидаза А	0,33 \pm 0,26	1,30 \pm 0,37*	1,01 \pm 0,25*
Лактатдегидрогеназа	1,57 \pm 0,23	3,84 \pm 0,57*	2,31 \pm 0,27*
Общие фосфолипиды	30,27 \pm 1,47	156,23 \pm 7,84*	125,86 \pm 7,94*
Фосфатидилсерин	7,23 \pm 0,46	45,74 \pm 3,56*	34,45 \pm 6,23*
Фосфатидилхолин	13,46 \pm 2,07	44,21 \pm 3,78*	33,72 \pm 3,72*
Общий холестерин	22,7 \pm 5,67	56,67 \pm 3,12*	45,43 \pm 3,2*
Эфиры холестерина	8,65 \pm 3,22	24,27 \pm 2,76*	19,5 \pm 3,72*
Диурез, л/сут	1,53 \pm 0,08	0,98 \pm 0,07*	0,95 \pm 0,08*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой

Проведённые исследования позволили установить существенное снижение электропроводности мочи в обеих группах больных. Данный физико-химический параметр мочи обусловлен суммой свободных ионов и мицелл. Часть ионов мочи находится в свободном диссоциированном состоянии, а остальные принимают участие в образовании двойного электри-

ческого слоя на поверхности мицелл. Следовательно, устойчивость мочи в плане ограничения её кристаллизирующей активности зависит от числа свободных ионов, способных вступить в электрохимическое взаимодействие под влиянием ионной и ковалентной связи. С уменьшением числа свободных ионов снижается электропроводность мочи и повышается риск кристаллизации.

Особо следует подчеркнуть, что все перечисленные патогномические признаки нефролитоиаза при сочетанном течении данного заболевания с заболеванием билиарной системы имеют более выраженные изменения, а следовательно, существует более высокий риск камнеобразования и рецидива нефролитоиаза. Для определения критериев повышенного риска оксалатно-кальциевого камнеобразования при сочетанном течении нефролитоиаза и холелитоиаза было оценено содержание фосфолипидов и холестерина в эмульгированных липидах мочи у больных обеих групп (см.табл.). Как видно из таблицы, в эмульгированных липидах мочи в значительных количествах присутствуют фосфолипиды, суммарная экскреция которых в 4 раза превосходит аналогичный показатель у здоровых лиц. Экскреция других фракций фосфолипидов также превышает соответствующие показатели в контроле. В значительных количествах присутствует общий холестерин в 2 раза больше, чем у здоровых. При этом обращает внимание большая доля эфиров холестерина в эмульгированных липидах мочи по сравнению со здоровыми. Можно предположить, что перенасыщение мочи сурфактантами, к которым относятся холестерин, фосфолипиды и их фракции, отражается на изменении поверхностно-активной энергии и приводит к повышению активности процессов нуклеации, агрегации и эпитакиса кристаллов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с сочетанным течением нефролитоиаза и холелитоиаза имеется более высокий риск камнеобразования, поскольку из всех определяемых фосфолипидов мочи наиболее высокой поверхностной активностью обладают фосфатидилхолин и холестерин, которые при взаимодействии с компонентами жёлчных кислот придают им свойство растворяться в воде и, таким образом снижать поверхностное натяжение мочи. Кроме того, холестерин ответствен за стабилизирующую способность мочи, позволяющую удерживать в коллоидном растворе компоненты, которые сами по себе в водной среде не растворимы. Нарушение равновесия растворимости холестерина и различных конкрементов, содержащих кальций, имеет практическое значение, поскольку приводит к образованию оксалатно-кальциевых конкрементов. Следовательно, ненасыщение мочи холестерином можно рассматривать как способность мицелл мочи стабилизировать ещё некоторое количество холестерина, перенасыщение, - как показатель её литогенности, т. е. склонности к образованию кристаллов холестерина и оксалатно-кальциевых конкрементов.

Таким образом, клиническое течение сочетанного поражения почек и билиарной системы характеризуется высоким риском камнеобразования и рецидива нефролитоиаза, связанного не только с накоплением водорастворимых "полярных" липидов, повышенной экскрецией энзимов с мочой, но и снижением суммарной кристаллингибирующей активности мочи, уменьшением её поверхностной энергии на фоне гиподипсии, повышением ионизации кальция и снижением ионизации магния. Всё это нарушает соотношение гидрофильных и гидрофобных коллоидов, уменьшает растворимость минеральных солей и приводит к атипической кристаллизации с образованием камня.

Полученные результаты дают основание считать, что изучение доклинических признаков МКБ и ЖКБ даёт возможность специалисту соответствующего профиля эффективно влиять на их развитие и течение на ранних этапах, а также осуществлять патогенетическую метафилактику этих распространённых заболеваний человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганиткевич Я.В., Корбач Я.И. Исследование желчи//Киев: Высшая школа, 1985.С.60-119
2. Дзюрак В.С. Протеолиз и концентрация водородных ионов мочи в патогенезе и лечении почечнокаменной болезни// Автореф. докт. дисс. Киев. 1989
3. Корита В.Р. Особенности диагностики и хирургического лечения больных при сочетании жёлчнокаменной и мочекаменной болезней// Автореф. дис. д-ра мед. наук. Хабаровск, 1993
4. Назаров Т.Х. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения мочекаменной болезни// Автореферат дис. д-ра мед. наук. С-Пб. 2009
5. Тарасенко Б.В. Патогенетическое обоснование дифференцированного лечения больных нефролитиазом и метафилактика рецидивов камнеобразования // Автореф. докт. дисс. М. 1991
6. Тарасов А.В. Диагностическое значение исследования селективной микропротеинурии и активных ферментов мочи у больных артериальной гипертензией // Автореф. докт. дисс. М. 1999
7. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь// С-Пб: Питер. 2000
8. Фоменко Г.В., Липицкая И.А., Арабидзе Г.Г. и др. Диагностическое значение энзимуррии // Клиническая лабораторная диагностика. 1994. № 4. С. 3-7
9. Фролов Ю.Г. Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы / М.: Альянс ТИД. 2004
10. Curhan G.C., Willet W.C., Rimm E.B., Stampfer M.J. A prospective study dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones // N. Engl. J. Med 1993; 328: p.833-838
11. Brinkley L.J., Gregory J., Pak C.Y.C. A further study of oxalate bioavailability in foods // J. Urol.1990: 144: p.94-96
12. Bushinsky D.A., Bushinsky A., Gordon D.R., et al. Increased dietary oxalate does not increase urinary calcium oxalate saturation in hypercalciuric rats // Kidney Int. 1999; 55: p.602-612
13. Hojagaard I., Fornander A.M., Nilsson M.A., Tiselius H.G. Crystallization during volume reduction of solution with a composition corresponding to that in the collecting duct: the influence of hydroxyapatite crystals and urinary macromolecules // Urol. Res. 27: 1999:p.417
14. Ramello A., Vitale G., Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis // J. Nephrol. 2000. 13: S 45
15. Tiselius H.G. Epidemiology and medical management of stone disease //BJU international 2000. 91. p. 758-767

ХУЛОСА

Аҳамияти омилҳои физикӣ-кимиёӣ ва биокимиёии пешоб, ки ба ташаккули бемориҳои муштараки санги пешоб ва талхаанд

**Т. Н. Назаров, А. И. Новиков, В. П. Александров,
М. А. Абдуллоев, С. А. Маҷидов**

Мақола ба масъалаи муҳими тибби муосир - бемориҳои яқояи гурдаҳо ва системаи мансуб ба талха, ки ҳамчун узвҳои ҳадаф ҳангоми ихтилоли равандҳои мубодилавӣ дар организм иллатнок мегарданд ва ин ба пайдошавии сангҳо оварда мерасонад, бахшида шудааст.

Муаллифон натиҷаҳои тадқиқоти баъзе аз омилҳои физикӣ-кимиёӣ ва биокимиёии пешоби 62 нафар бемор ва 25 нафар ихтиёрии солимиро овардаанд. Усулҳои муосири ташхисгузорию истифода кардаанд.

Натиҷаҳои бадастомада водор месозанд, ки омӯзиши нишонаҳои тосаририи бемориҳои санги пешоб ва талха ба мутахассиси соҳаи дахлдор имконият медиҳад, ки ба ташаккул ва ҷараёни онҳо дар давраҳои барвақти пайдоиш, инчунин, барои амалӣ намудани назорати минбаъдаи патогенетикии ин бемориҳои маъмули инсон таъсири самарабахш расонад.