

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ СОЧЕТАННОЙ МОЧЕКАМЕННОЙ И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Назаров Т. Н., Александров В. П., Михайличенко В. В., Кореньков Д. Г., Калинина С. Н., Скрябин Г. Н., Трубникова К. Е.

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования.
Кафедра урологии и андрологии

РЕЗЮМЕ

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 эндогенных физико-химических и биохимических факторов мочи у 62 пациентов и 25 здоровых добровольцев. Использованы современные методы диагностики. Полученные результаты дают основание считать, что изучение доклинических признаков МКБ и ЖКБ дает возможность специалисту соответствующего профиля эффективно влиять на их развитие и течение на ранних этапах, а также осуществлять патогенетическую метафилактику этих распространенных заболеваний человека.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (нефролитиаз) является одним из наиболее распространенных заболеваний и составляет от 30 до 45 % среди урологических больных. Встречается не менее чем у 4 % населения [1, 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, 3, 8, 12]. Наряду с заболеваемостью имеется тенденция к росту смертности от нефролитиаза. Актуальность проблемы обусловлена полиэтиологическим характером МКБ и частым (до 50–70 %) рецидивированием, что затрудняет ее профилактику и лечение [8, 9, 12].

Мочевой камень является терминальным состоянием комплекса трудноопределяемых нарушений обмена кристаллообразующих субстанций на различных уровнях биологической системы [16, 17, 18, 19, 22]. Моча является смесью истинного и коллоидного растворов, которые несут комплексную информацию об интегративной функции почек как основного гомеостатического органа [12, 20].

Течение МКБ нередко сочетается с другими заболеваниями в организме, которые имеют некоторые общие патогенетические факторы. Одним из таких заболеваний является желчнокаменная болезнь (ЖКБ), которая встречается у 10 % больных нефролитиазом [7]. В настоящее время механизмы развития и предрасполагающие факторы МКБ и ЖКБ изучены недостаточно. Сочетанное заболевание почек и билиарной системы как органов мишеней, поражаемых при нарушении обменных процессов в организме, является актуальной и своевременной задачей современной медицины [5, 10, 21]. Исходя из этого, определена цель настоящего исследования: изучить некоторые скрытые эндогенные физико-химические и биохимические факторы мочи, предрасполагающие к развитию сочетанной моче- и желчнокаменной болезни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом нашего исследования были 62 пациента, которые избирательно собраны в клиниках урологии и хирургических болезней в период с 2004 по 2006 год и имели сочетание МКБ и ЖКБ. Возрастной диапазон для обследуемых пациентов составил от 30 до 62 лет — в среднем 38,8 года, женщин 38, 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 комп-



лексное обследование: клинико-биохимические анализы крови и мочи, уточнение объема суточного диуреза, лучевые методы диагностики (УЗИ, МКТ) почек и мочевыводящих путей, а также желчного пузыря и желчевыводящих 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 T.

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

1. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы, α -глюкозидазы, лактатдегидрогеназы, аминопептидазы А, определяли на автоматическом анализаторе Hitachi-912 фирмы «Рош Диагностикс» и одноканальном фотометре фирмы «Эко-Мед-Полл» Epoll-20[6].

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

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

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

5. Электропроводность мочи определяли в термостабилизированной ячейке с платиновыми электродами при помощи моста переменного тока P5021.

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.

9. Уровень ионизации кальция мочи определяли при помощи кальциевого ионоселективного электрода ЭМ-Са-01, а уровень ионизации маг-

ния — суммарным ионоселективным электродом $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ 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 приема жидкости (гиподипсия) как фактор предрасположенности к литогенезу у пациентов с камнеобразованием встречается достоверно чаще, чем у здоровых [10, 12].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате комплексного исследования у всех пациентов первой и второй групп 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 в группах у 2 и 4 пациентов. В биохимических показателях у пациентов первой и второй групп признаки почечной или печеночной недостаточности не отмечены. По данным лучевых методов диагностики (УЗИ и МСКТ) уточнены размеры выявленных конкрементов от 8 мм до 3 см. В обеих группах у всех пациентов диагностированы камни почки и желчного пузыря. Односторонние камни почки установлены у 41 пациента, а двусторонние — у 21 пациента. Из них у 12 — кораллоподобные камни (односторонние — у 4, двусторонние — у 8 пациентов). Камни желчного 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, 28, 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 мочевого синдрома 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 эн-

зимурии в исследуемых группах (табл. 1). 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 -глюкозидаза а-аминотрансферазы 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 нефролитиазом и нефролитиазом с латентно текущим холелитиазом выявили ряд изменений физико-химических свойств мочи (см. табл.). Полученные результаты показали, что ранними проявлениями мочекаменной болезни являются: снижение суммарной кристаллообразующей способности мочи, уменьшение ее 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 твердую форму основную роль будет играть не суммарный магний, а его активная фракция.

Проведенные 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 электрического слоя на поверхности мицелл. Следовательно, устойчивость мочи в плане ограничения ее кристаллизующей активности зависит от числа свободных ионов, способных вступать 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 патогномоничные признаки нефролитиаза при сочетанном течении данного заболевания с заболеваниями билиарной системы имеют более выраженные изменения, а следовательно, существует более высокий риск камнеобразования и рецидива нефролитиаза. Для определения критериев повышенного риска оксалатно-кальциевого камнеобразования при сочетанном течении нефролитиаза и холелитиаза 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; его 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 нефролитиаза и холелитиаза имеется более высокий риск камнеобразования, поскольку из всех определяемых фосфолипидов мочи наиболее высокой поверхностной активностью обладают фосфатидилхолин и холестерин, которые при взаимодействии с компонентами желчных 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 еще некоторое количество холестерина, перенасыщение — как показатель ее литогенности, т. е. склонности к образованию кристаллов холестерина и оксалатно-кальциевых конкрементов.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОЧИ У БОЛЬНЫХ 1-Й, 2-Й И 3-Й ГРУПП ($M \pm T$) * — $P < 0,05$ ПРИ СРАВНЕНИИ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ

Показатели мочи	Контрольная группа, здоровые люди (25 человек)	Первая группа МКБ, сопутствующие ЖКБ (32 человек)	Вторая группа ЖКБ, сопутствующие МКБ (30 человек)
Поверхностно-свободная энергия, дин/см	65,3 \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, Ом ⁻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*
Кристаллоингибирующая 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*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клиническое течение сочетанного поражения почек и билиарной системы характеризуется высоким риском камнеобразования и рецидива нефролитиаза, связанного не только с накоплением водорастворимых «полярных» липидов, повышенной экскрецией энзимов с мочой, но и снижением суммарной кристаллингибирующей активности мочи, уменьшением ее поверхностной энергии на фоне гиподипсии, повышением ионизации кальция и снижением ионизации магния. Все это нарушает соотноше-

ние гидрофильных и гидрофобных коллоидов, уменьшает растворимость минеральных солей и приводит к атипической кристаллизации с образованием камня.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганиткевич, Я. В. Исследование желчи / Я. В. Ганиткевич, Я. И. Корбач. — Киев: Высшая школа, 1985. С. 60–119.
2. Дзюрак, В. С. Протеолиз и концентрация водородных ионов мочи в патогенезе и лечении почечнокаменной болезни / В. С. Дзюрак // Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. 1989.
3. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — М.: Медпресс-информ, 2004. Раздел 5. С. 864–884.
4. Корита, В. Р. Особенности диагностики и хирургического лечения больных при сочетании желчнокаменной и мочекаменной болезней / В. Р. Корита // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1993.
5. Тарасенко, Б. В. Патогенетическое обоснование дифференцированного лечения больных нефролитиазом и метафилактика рецидивов камнеобразования / Б. В. Тарасенко // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1991.
6. Тарасов, А. В. Диагностическое значение исследования селективной микропротеинурии и активных ферментов мочи у больных артериальной гипертензией / А. В. Тарасов // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1999.
7. Тиктинский, О. Л. Мочекаменная болезнь / О. Л. Тиктинский, В. П. Александров. — СПб.: Питер, 2000. — 384 с.
8. Фоменко, Г. В. Диагностическое значение энзимуррии / Г. В. Фоменко, И. А. Липицкая, Г. Г. Арабидзе и др. // Клинич. лабораторная диагностика. 1994. № 4. С. 3–7.
9. Фролов, Ю. Г. Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы / Ю. Г. Фролов. — М.: Альянс ТИД, 2004. — 464 с.
10. Curhan, G. C. A prospective study dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones / G. C. Curhan, W. C. Willet, E. B. Rimm et al. // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. P. 833–838.
11. Brinkley, L. J. A further study of oxalate bioavailability in foods / L. J. Brinkley, J. Gregory, C. Y. C. Pak // J. Urol. 1990. Vol. 144. P. 94–96.
12. Bushinsky, D. A. Increased dietary oxalate does not increase urinary calcium oxalate saturation in hypercalciuric rats / D. A. Bushinsky, M. A. Bashir, D. R. Riordon et al. // Kidney Int. 1999. Vol. 55. P. 602–612.
13. Hojagaard, I. Crystallization during volume reduction of solution with a composition corresponding to that in the collecting duct: the influens of hydroxyapatite seed crystals and urinary macromolecules / I. Hojagaard, A. M. Fornander, M. A. Nilsson et al. // Urol. Res. 1999. Vol. 27. P. 417.
14. Ramello, A. Epidemiology of nephrolithiasis / A. Ramello, C. Vitale, M. Marangella // J. Nephrol. 2000. Vol. 13. P. 45.
15. Tiselius, H. G. Epidemiology and medical management of stone disease / H. G. Tiselius // BJU International. 2000. Vol. 91. P. 758–767.

