

ВОЩУЛА В. И.

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика

УДК:616.62-003.7-02-092-08-084

ББК 56.9

В 79

Рекомендовано в качестве научного издания

Советом государственного учреждения образования

"Белорусская медицинская академия последипломного

образования" (ректор профессор Хулуп Г. Я.)

протокол № 4 от 25 апреля 2006г.

Рецензенты:

А. В. Строчкий доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии анестезиологии и реаниматологии БГМУ

Е. И. Давидовская кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии БелМАПО

Вощула В. И.

В 79 Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика: Монография / В. И. Вощула.- Мн.: ВЭВЭР, 2006.-

268с.[3]л.ил.:ил.

ISBN 985-6251-58-7

Монография содержит современные данные об этиологии и механизмах развития мочекаменной болезни (МКБ), подходах к её лечению, профилактике и метафилактике. МКБ является полиэтиологическим заболеванием, возникающим вследствие сложных физико-химических процессов, происходящих как в организме в целом, так и на уровне мочевыводящей системы врожденного или приобретенного характера. В монографии описаны методы клинической и лабораторной диагностики и отмечено, что подход к обследованию и последующему лечению больных МКБ должен быть подчинен строго определенному алгоритму, и не может ограничиваться лишь удалением камня тем или иным способом. Кроме того, в этот алгоритм обязательно должны быть включены мероприятия по профилактике и метафилактике рецидивов заболевания. В работе обсуждены современные методы консервативной терапии различных форм МКБ, даны рекомендации по различным видам консервативного лечения. Хирургическое лечение МКБ представляет собой достаточно обширную область современной урологии и в данной монографии подробно не рассматривается.

Книга предназначена для урологов, нефрологов, терапевтов, педиатров и студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК:616.62-003.7-02-092-08-084

ББК 56.9

ISBN 985-6251-58-7

**“ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΟΝΤΑΣ
ΕΚΧΟΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ
ΠΡΗΞΙΟΕ ΤΗΣΔΕ”**

Hippocrates (460 - 377 В. С.)

**“Будучи врачом, я никогда не сделаю
камнесечения, оставив это ремесленникам,
специалистам в этом искусстве”**

Гиппократ (460 - 377 до н. э.)

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) - заболевание, которое проявляется образованием камней в почках и других органах мочевыделительной системы. Это биофизический феномен, в результате которого в моче, особенно при высокой её плотности, происходит образование кристаллов, их агрегация и рост, что приводит к нарушению структуры и функции органов мочевого выделения.

В международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (Десятый пересмотр [16]) мочекаменная болезнь рассматривается в следующей рубрикации:

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (N20-N23)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Мочекаменная болезнь во всем мире носит эндемический характер и занимает одно из важных мест в структуре урологической заболеваемости. Около 5 - 10 % всего населения Европы и Северной Америки страдают уролитиазом [106, 119]. Около 40 % госпитализаций в урологические отделения в Белоруссии приходится на МКБ. У мужчин МКБ встречается чаще, чем у женщин (2/3 М: 1/3 Ж). В индустриально развитых странах ежегодно появляется 1.500 - 2.000? 1 млн. людей с камнями в органах мочевыводящей системы, сформированными впервые [119]. Обзор первичной заболеваемости мочекаменной болезнью в Республике Беларусь представлен в таблице 1, а количество пациентов прошедших стационарное лечение в таблице 2. Средняя длительность лечения в стационарах республики составила в 2002 году 9,3 дня, а летальность от МКБ составила в этом же 2002 году 0,2 %.

Таблица 1 - Первичная заболеваемость мочекаменной болезнью в Республике Беларусь (зарегистрировано больных с впервые в жизни установленным диагнозом на 100 тыс. населения)

Таблица 2 - Количество больных с мочекаменной болезнью, пролеченных в стационарах Республики Беларусь.

Пациенты с МКБ получают лечение, направленное на деструкцию и удаление камня, в основном это дистанционная литотрипсия (ДЛТ). Количество сеансов для одного пациента в течение года достигает 5 - 6 раз. Распределение больных, подвергшихся этому виду лечения, представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Количество проведенных сеансов ДЛТ при мочекаменной болезни в Республике Беларусь

Б - количество больных, С - количество сеансов ДЛТ

При МКБ выполняется большое количество оперативных вмешательств. В 2005 году наиболее часто выполняемая операция в урологии была уретеролитотомия 1122 - 6,6%. В различных областях, в зависимости от технического оснащения процент оперативного лечения МКБ варьировал от 6,5% до 23,8% (таблица 4).

Таблица 4 - Урологические операции выполненные в 2005 г

Среди публикаций по эпидемиологии МКБ интересны факты химического состава камней в различных странах мира. Мы сопоставили данные по различным странам на разных континентах с нашими данными, подвергнув анализу 151 камень. Результаты этого сравнения представлены на рисунке 1.

С широким внедрением в клиническую практику высокотехнологичных методов (ДЛТ, перкутанное дробление камней, нефролапаксия и др.) изменилась структура МКБ. Уменьшилось количество коралловидных и крупных камней почек, все чаще диагностируются камни небольших размеров, однако, частота МКБ не изменилась (таблица 1). И это понятно, т.к. воздействие на этиологические и патогенетические факторы образования и роста камней остались в тени технологического прогресса. Поэтому исследование метаболических расстройств, являющихся причиной камнеобразования продолжает оставаться актуальной проблемой, решение которой прямо связано с профилактикой и метафилактикой МКБ.

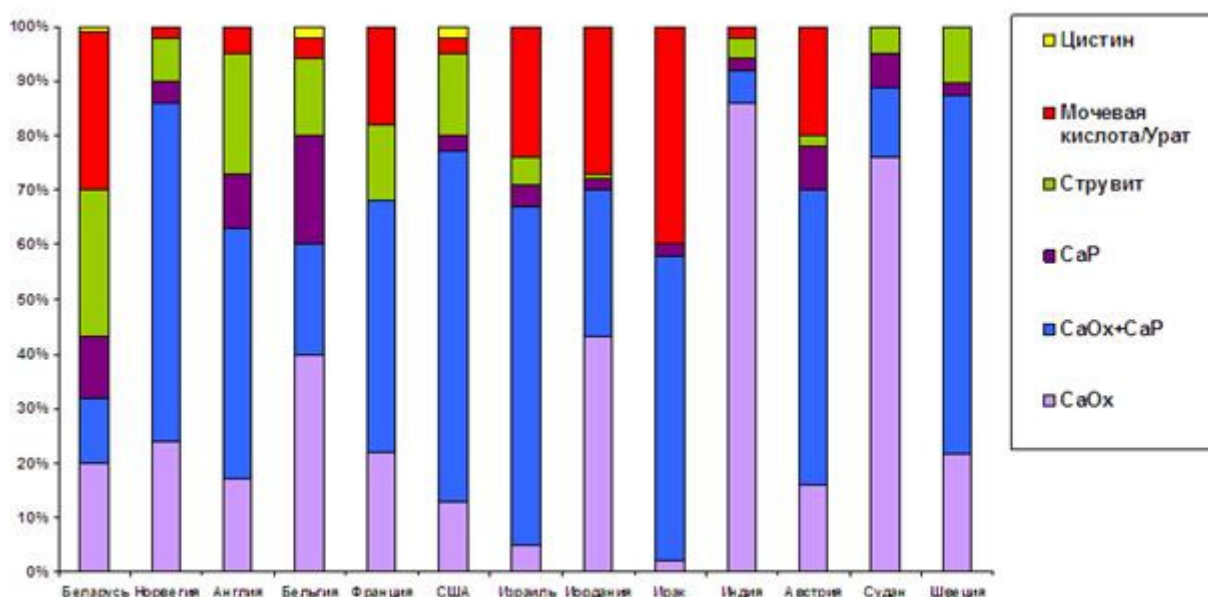


Рисунок 1. Состав камней в различных странах мира.

Диаграмма построена на результатах анализа почечных камней полученных после элиминации камня у больных с МКБ; Беларусь (151 камень), Норвегия (500 камней) Англия (243 камня), Бельгия (239 камней), Франция (322 камня), США (10 000 камней), Израиль (1000 камней), Иордания (128 камней), Ирак (146 камней), Индия (431 камень), Австрия

(226 камней), Судан (32 камня), Швеция (623 камня). Соответственно химическому составу все камни были распределены по следующим категориям: CaOx - чистый оксалат кальция, CaOx+CaP - смешанные оксалатные и фосфатные кальциевые камни, CaP - чистый кальций фосфат, струвитные камни, камни мочевой кислоты и уратные камни, цистиновые камни

ТЕОРИИ КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ

Этиологическая и патогенетическая роль нанобактерий при МКБ

Причина и механизмы возникновения МКБ продолжают оставаться актуальными и все еще недостаточно разрешенными проблемами. Многочисленные теории объясняют лишь отдельные звенья в большой цепи факторов, приводящих к нефролитиазу. В здоровой почке камень образоваться не может. Что же изменяет функцию нефрона до такой степени, что выделяемые с мочой соли и белковые элементы способны сформироваться в конкремент? Изучение разнообразных групп факторов, которые участвуют в процессе камнеобразования, представляет большие трудности. Это объясняется еще и тем, что не установлено, действуют ли эти факторы в отдельности или совместно в различных комбинациях. Можно предположить, что некоторые из них являются постоянными, а другие могут стать толчком к камнеобразованию и перестать существовать. Не установлено также, подчиняется ли образование различных видов камней одним и тем же закономерностям. Нередко образуется мелкий камень, который отходит после почечной колики, никогда больше не повторяющейся. И в то же время образование больших камней, наполняющих всю чашечно-лоханочную систему и часто рецидивирующих, является особой главой в проблеме нефролитиаза и следствием грубых и тяжелых изменений в организме и функции почки, что дало основание выделить нозологическую единицу - коралловидный нефролитиаз (КН). Морфологические исследования, проводимые на субцеллюлярном уровне, расширили возможность изучения различных отделов почечного нефрона, которые обеспечивают фильтрацию, реабсорбцию и секрецию. Достижения последних лет подводят исследователей к изменениям генотипа, "отвечающим" за стабильность процессов мочевыведения, что, несомненно, заслуживает внимания. За последние 150 лет сформулировано несколько теорий, и все они, даже сегодня, имеют свои "за" и "против" [21, 24].

Трудности формулировки единой теории связаны, преимущественно, с полиэтиологической природой уролитиаза и обилием факторов каузального генеза, приводящих к сравнительно однородным физико-химическим нарушениям коллоидно-кристаллоидного равновесия мочи. Факторы, которые вносят вклад в формирование камней в мочевой системе, за исключением гиперпаратиреоза и мочекислотного диатеза изучены недостаточно. Условно эти факторы можно разделить на преренальные, ренальные и постренальные (рис. 2, 3).

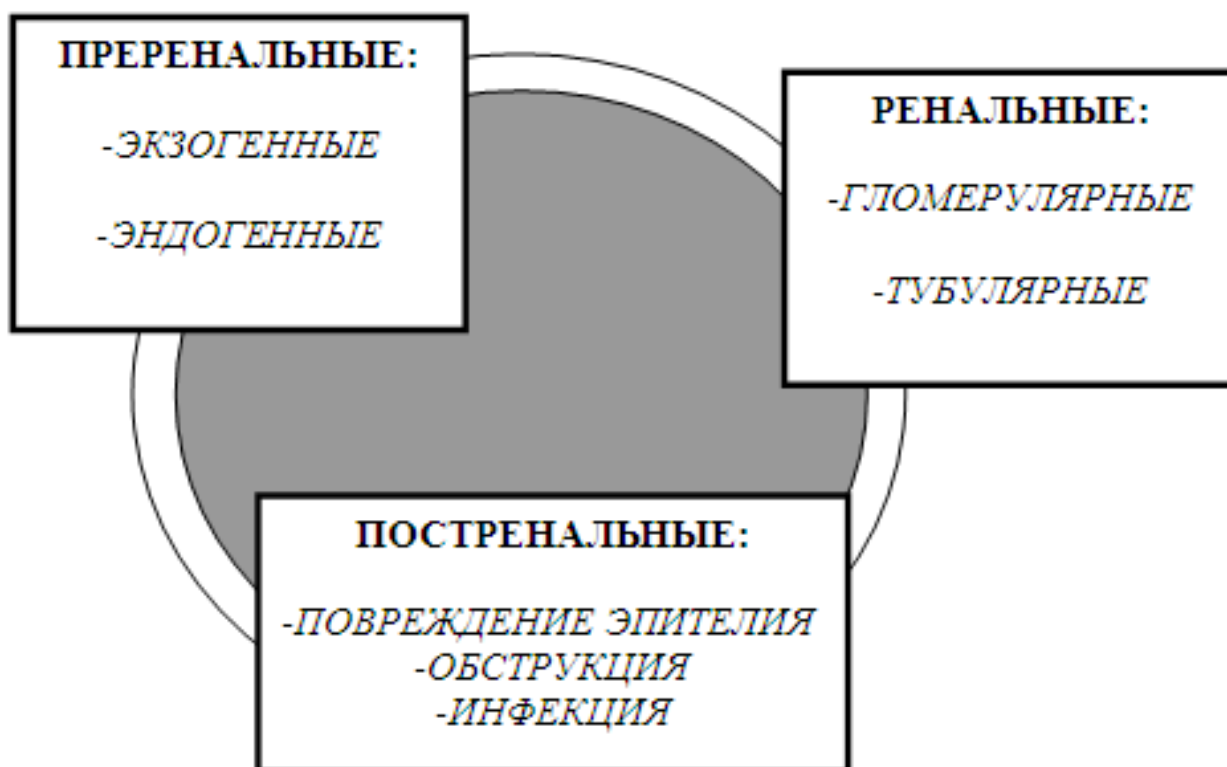


Рис. 2. Факторы риска мочекаменной болезни.

Преренальные экзогенные:

особенности питания (потребление большого количества белка, алкоголя, уменьшение потребления жидкости, дефицит витаминов А и В6, гипервитаминоз D, прием щелочных минеральных вод и т.д.);

особенности стиля жизни (гиподинамия, профессия, климатические, экологические условия и т.д.);

прием лекарственных препаратов (препараты витамина D, сульфаниламиды, триамтерен, индинавир, прием аскорбиновой кислоты более 4 г/сутки) [61, 62].

Преренальные эндогенные:

инфекция мочевых путей;

эндокринопатии (гиперпаратиреоз, гипертиреоз, синдром Кушинга);

нарушения метаболизма (подагра, оксалоз и др.)

анатомические изменения в верхних и нижних мочевых путях, приводящие к нарушению оттока мочи (нефроптоз, стеноз лоханочно-мочеточникового соустья, стриктура уретры и т.д.);

заболевания внутренних органов (неопластические процессы, хроническая почечная недостаточность и т.д.);

генетические факторы (цистинурия, синдром Леша-Найхана и др.).

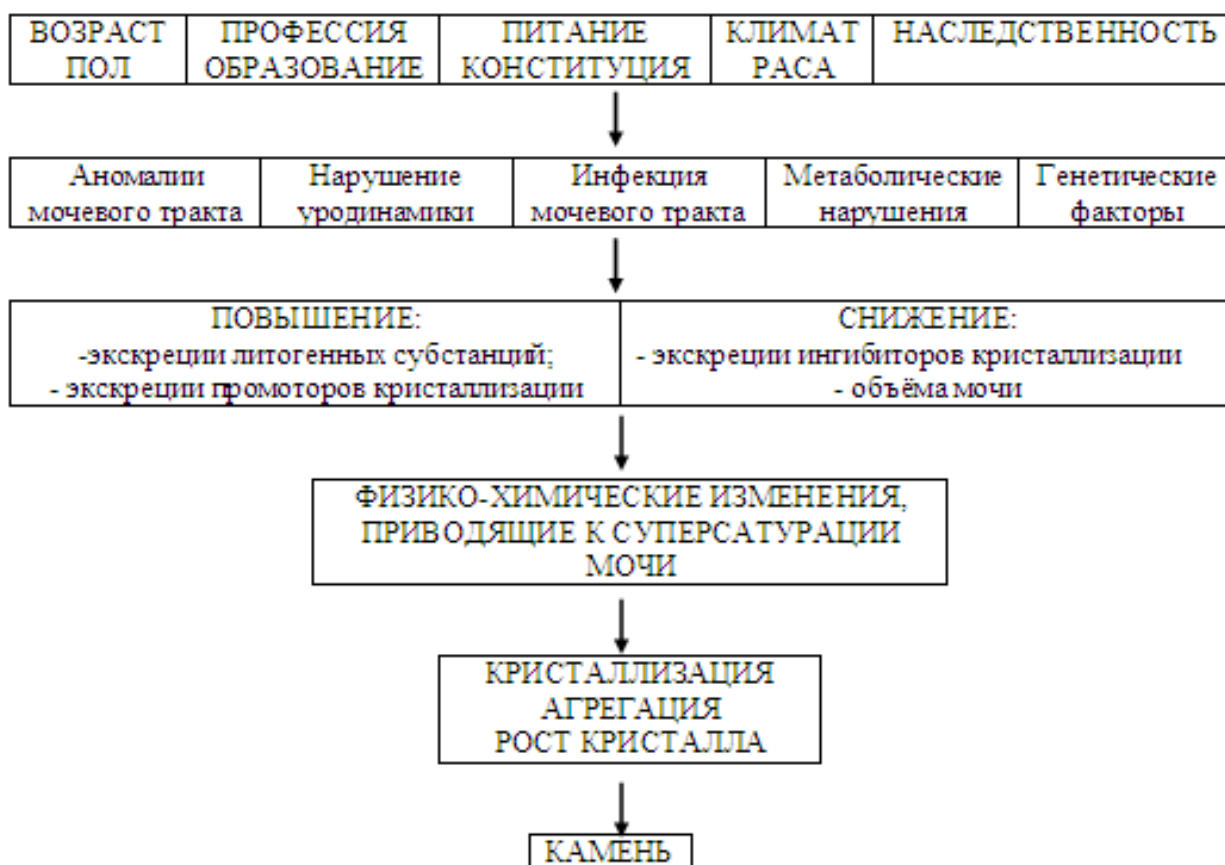


Рис. 3. Этиопатогенетические пути образования мочевых камней.

Под воздействием различного сочетания экзогенных, эндогенных и генетических факторов происходит нарушение метаболизма в биологических средах, что сопровождается повышением уровня камнеобразующих веществ (кальций, мочевая кислота и т.д.) в сыворотке крови. Повышение камнеобразующих веществ в сыворотке крови приводит к повышению их выделения почками, как основного органа, участвующего в поддержании гомеостаза, и к перенасыщению мочи [15, 76]. В перенасыщенном растворе наблюдается выпадение солей в виде кристаллов, что может в дальнейшем служить фактором образования микролитов, а затем, за счет оседания новых кристаллов - образования мочевых камней. Однако моча часто бывает перенасыщена солями вследствие изменения характера питания или изменения климатических условий, но при этом образования конкрементов не происходит. Наличие только одного перенасыщения мочи недостаточно для образования конкремента. Для развития МКБ необходимы и другие факторы, такие как нарушение оттока мочи, инфекция мочевых путей и т. д. Кроме того, в моче присутствуют вещества, способствующие поддержанию солей в растворенном виде и препятствующие их кристаллизации - цитрат, магний, цинк, неорганический пирофосфат, гликозаминогликаны, нефрокальцин, белок Тамма-Хорсвалла и т.д. Нефрокальцин - это анионный белок, который образуется в проксимальных почечных канальцах и петле Генле. Если его структура аномальна - он способствует камнеобразованию. Кристаллы кальция вызывают воспаление в почечных канальцах. На представленных ниже рисунках (рис. 4, 5) видно накопление кальция в ткани почки.

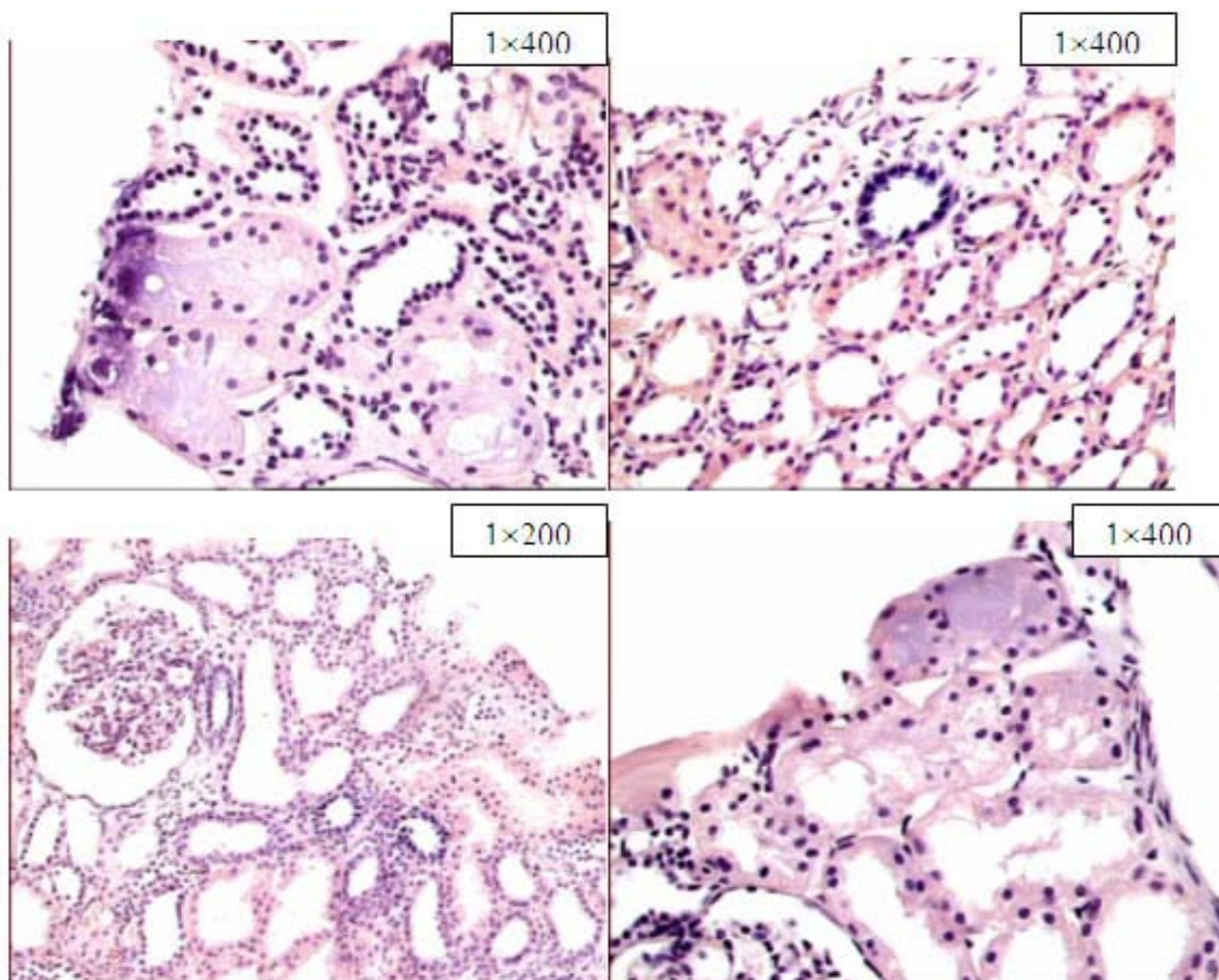


Рис. 4. Отложения депозитов кальция в клетках почечных канальцев (окраска по Романовскому-Гимзе).

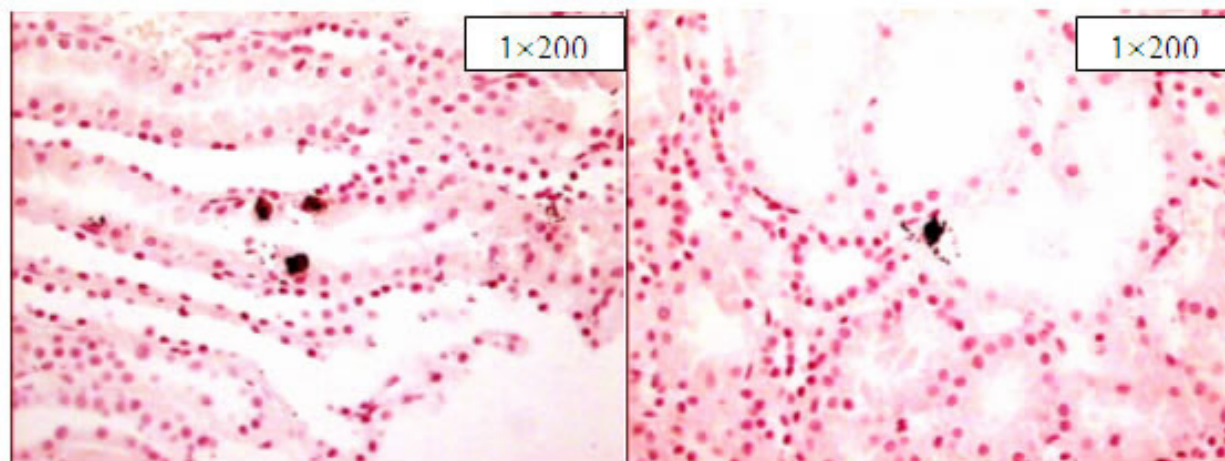


Рис.5. Отложения депозитов кальция в клетках почечных канальцев (окраска по Коссу)

Причиной МКБ может быть низкая концентрация цитрата (метаболический ацидоз, снижение калия, прием тиазидных диуретиков, снижение концентрации магния, почечно-канальцевый ацидоз, диарея). Цитрат свободно фильтруется клубочками почек и в 75 % реабсорбируется в проксимально-извитых канальцах. Большинство вторичных причин приводит к снижению выделения цитрата с мочой за счет усиленной реабсорбции в проксимальных канальцах. У большинства больных мочекаменной болезнью концентрация этих веществ в моче снижена или они вообще отсутствуют.

Необходимым условием поддержания солей в растворенном виде является концентрация водородных ионов, показателем которой является рН мочи. Нормальное значение рН мочи 6,2 - 6,4 обеспечивает стабильное коллоидное состояние мочи.

Не всегда наличие камней в органах мочевого выделения - это проблема связанная только с системой мочевого выделения. Иногда это лишь симптом заболеваний других органов и систем. Проявления уролитиаза можно разделить на несколько групп.

1. Уролитиаз при различных заболеваниях обмена веществ (например, гиперпаратиреоз, подагра и др.).

2. Уролитиаз при изменении уровней различных литогенных субстанций, выявляемых лабораторными исследованиями (например, идиопатическая гиперкальциурия, которая изолированно не может быть показателем клинической картины какого-либо заболевания).

3. Идиопатический уролитиаз, при котором разница между здоровым и больным МКБ не может быть установлена на данном уровне лабораторной диагностики.

$[\Delta G]$

Наиболее важным состоянием, предшествующим образованию камней, является сатурация мочи. Раствор, когда соль перестаёт в нём растворяться, называется насыщенным или насыщенным. Химические процессы, происходящие в чистом растворе, отличаются от процессов происходящих в моче, т.к. моча содержит различные вещества, являющиеся ингибиторами кристаллизации и агрегации. Низкомолекулярные ингибиторы в моче подавляют нуклеацию и рост кристалла, в то время как высокомолекулярные ингибируют агрегацию. Суперсатурация представляется как избыток свободной энергии, т.н. термодинамическая движущая сила, которая нужна для формирования кристалла. Выраженная как свободная энергия, суперсатурация может быть представлена:

$$[\Delta G] = R \times T \times \lg \left(\frac{A_i}{A_o} \right),$$

(1)

где

R - газовая константа,

T - температура,

A_i и A_o - активность продуктов ионизированных солей в растворе при любом состоянии (A_i) и при равновесии (A_o).

Отношение A_i/A_o обозначается как относительная суперсатурация. Если $A_i/A_o > 1$ моча находится в состоянии суперсатурации. Таким образом, рост кристалла обязательно начинается с суперсатурации [101]. Однако здесь существуют некоторые парадоксы:

1) энергия, необходимая для спонтанной нуклеации кристалла невероятно велика и примерно в 80 раз должна превышать таковую в моче или почечной ткани;

2) путем математических расчетов доказано, что для образования кристалла требуется примерно 90 минут и ещё 1500 лет, чтобы он вырос в моче до размеров камня (200 мкм). Таким образом, достоверным является факт образования и роста камней не только вследствие суперсатурации мочи, но и многих других этиопатогенетических факторов. Одним из таких факторов являются нанобактерии [6, 50].

Этиологическая и патогенетическая роль нанобактерий при МКБ

Нанобактерии (НБ) играют важную роль в развитии уролитиаза. Особенностью данных микроорганизмов является способность формировать очаги кристаллизации кальция фосфата с образованием минералов и повреждением уротелия собирательных трубочек и почечных сосочков.

Нанобактерия, названная так в соответствии с ее малыми размерами, впервые была обнаружена в 1988 году геологом Техасского университета Робертом Фольком при исследованиях минералов горячих сернистых источников в окрестностях Рима [5, 68]. С использованием электронной микроскопии

Р. Фольк исследовал "картину" обнаруженных бактерий овоидной и призматической формы, размножающихся среди неорганического мира. НБ оказались покрыты оболочкой карбонатного апатита - своеобразной средой обитания, благодаря которой микроорганизм не только защищен от влияния окружающей среды, но длительное время был недоступен для бактериологических исследований. Финский биолог Олави Кайандер, работавший с клеточными культурами, неожиданно столкнулся с серьезной проблемой - выращиваемая им культура, часто переставала расти и погибала. При этом внутри гибнущих клеток О. Кайандер установил существование необычных "пузырьков" в несколько долей микрон. При выяснении причин апоптоза Кайандер обнаружил в фильтрате культуры странную бактерию, размеры которой колебались от 0,2 - 0,5 до 2 микрон, заключенную в каменную скорлупу [36, 52, 83, 84]. Этой бактерией оказалась нанобактерия (рис.6, 7).

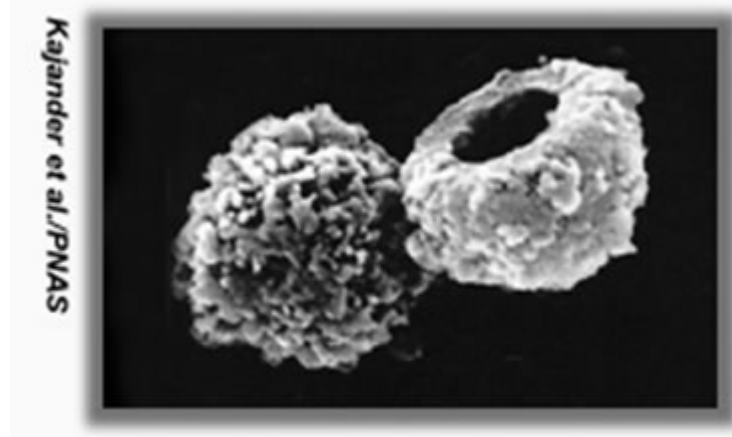


Рис.6. Электронная микрофотография двух минерализованных образований около 2-х микрометров в диаметре, названных - нанобактерия

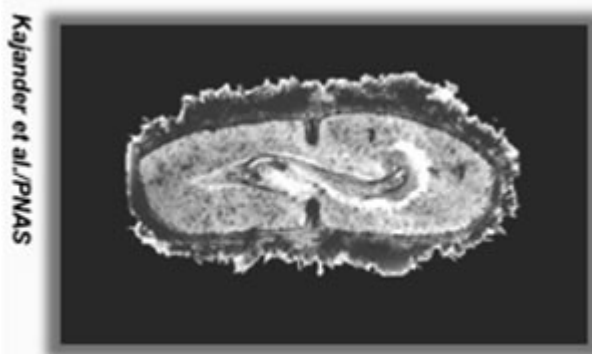


Рис.7. Нанобактерия, покрытая кристаллами апатита в стадии деления

В 1996 году Р. Фольк и О. Кайандер обнаружили присутствие окаменевшей НБ на марсианском метеорите, залетевшем на Землю более двух миллионов лет назад, что послужило основанием для пересмотра существующих теорий о происхождении жизни на нашей планете и признания НБ в качестве "космического начала" органической жизни на Земле.

НБ были обнаружены и как загрязняющие агенты клеточных культур. Стандартные микробиологические методы были неэффективны для выявления этих микроорганизмов, поскольку последние, как оказалось, размножаются в культуре клеток и не растут на стандартных питательных средах. Позже выяснилось, что НБ растут на средах DMEM или RPMI-1640, не нуждаясь в сывороточных добавках для роста. Характерной особенностью НБ оказалось их размножение внутри сформированных тонких полостей из апатитного слоя. В старых культурах при исследовании с помощью электронной микроскопии выявляются колонии НБ с минерализованными стенками в виде блоков (конгломератов), сос-

тоящих преимущественно из карбонатного апатита [51, 53, 54, 55]. Эти конгломераты могут увеличиваться в размере, давать отсевы, соединяться вместе, формируя камни, видимые невооруженным глазом. Рост минерала имеет место в виде концентрированных слоев нанокристаллов апатита с прерыванием в виде пористых структур (рис 8).

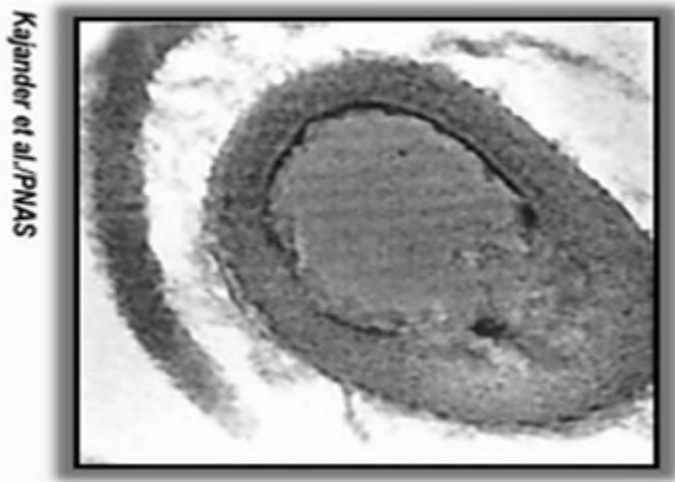


Рис. 8. Нанобактерия, обнаруженная внутри частично растворенного почечного камня.

Частота обнаружения НБ колеблется в широких пределах. К примеру, определено наличие НБ-антигена в сыворотке крови у примерно 5 % взрослых финнов. Выявлено, что около 14 % здоровых доноров в Швеции имеют антитела к этому агенту. Более того, препараты гамма-глобулина, приготовленные из плазмы тысячи здоровых добровольцев, содержат НБ-антитела. При некоторых заболеваниях, таких как атеросклероз или состояниях, требующих проведения гемодиализа, НБ-антитела и НБ-антигены могут быть обнаружены в крови или моче в большинстве случаев.

Последующие исследования выявили, что примерно 80 % сывороток, выпускаемых различными фармакологическими компаниями, позитивно в отношении НБ и в них имеется рост минералобразующих агентов, имеющих диаметр от 80 нм до 500 нм, как и на дентальных отложениях. Нанобактерии были обнаружены у большого количества людей в сыворотке и в моче. Согласно различным данным НБ были изолированы из сыворотки крови, мочи, мочевых камней, дентальных камней и ряда мягких тканей. НБ хорошо размножаются в искусственной моче. Апатитные образования в почечных камнях и культуре нанобактерий имеют очень похожее строение (рис. 9).

Рис. 9. Апатитные образования в почечных камнях и культуре нанобактерий

Общая характеристика НБ по результатам исследования стандарта "strain" (SeraLab 901045) представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Общая характеристика нанобактерий.

Одним из важных методов обнаружения НБ является электронная трансмиссивная микроскопия, позволяющая выявлять НБ в виде темных частиц вследствие покрытия апатитом. Наличие НБ может быть выявлено после обработки 2 %-ным уранил ацетатом. Наибольший процент положительных находок отмечается при микроскопии после инкубации с коллоидным золотом, покрытым анти-НБ антителами с последующим отмыванием и высушиванием. Антитела определяются как тонкое покрытие на поверхности НБ. Поскольку НБ имеют покрытие из апатита как структурный компонент, который делает их видимыми, нет необходимости в фиксации перед электронной микроскопией. Теория НБ-зависимого формирования камней основывается на обнаружении НБ в почечных камнях, обнаружении подобных форм нанобактерий в культуре из почечных камней, формировании кальциевых камней нанобактериями *in vitro* в почках после НБ-инъекции в почки кролика. НБ способны продуцировать камнеобразующие колонии, содержащие интра- и экстрацеллюлярные кальциевые депозиты, повреждая клетки и различные клеточные культуры. Важным является дозозависимое формирование почечных камней, которое наблюда-

ется через 1 месяц после инъекции НБ в почку кролика транслумбальной чрезкожной пункцией. На экспериментальных животных показано формирование камней после введения НБ в почку, а сами НБ признаны нефротропными. У НБ обнаружена способность к адгезии, инвазии и повреждению клеток собирательных трубочек и зоны сосочков почек. Предположение о вовлечении НБ в формирование почечных камней подтверждает наблюдения Carr и Randall (рис.10).

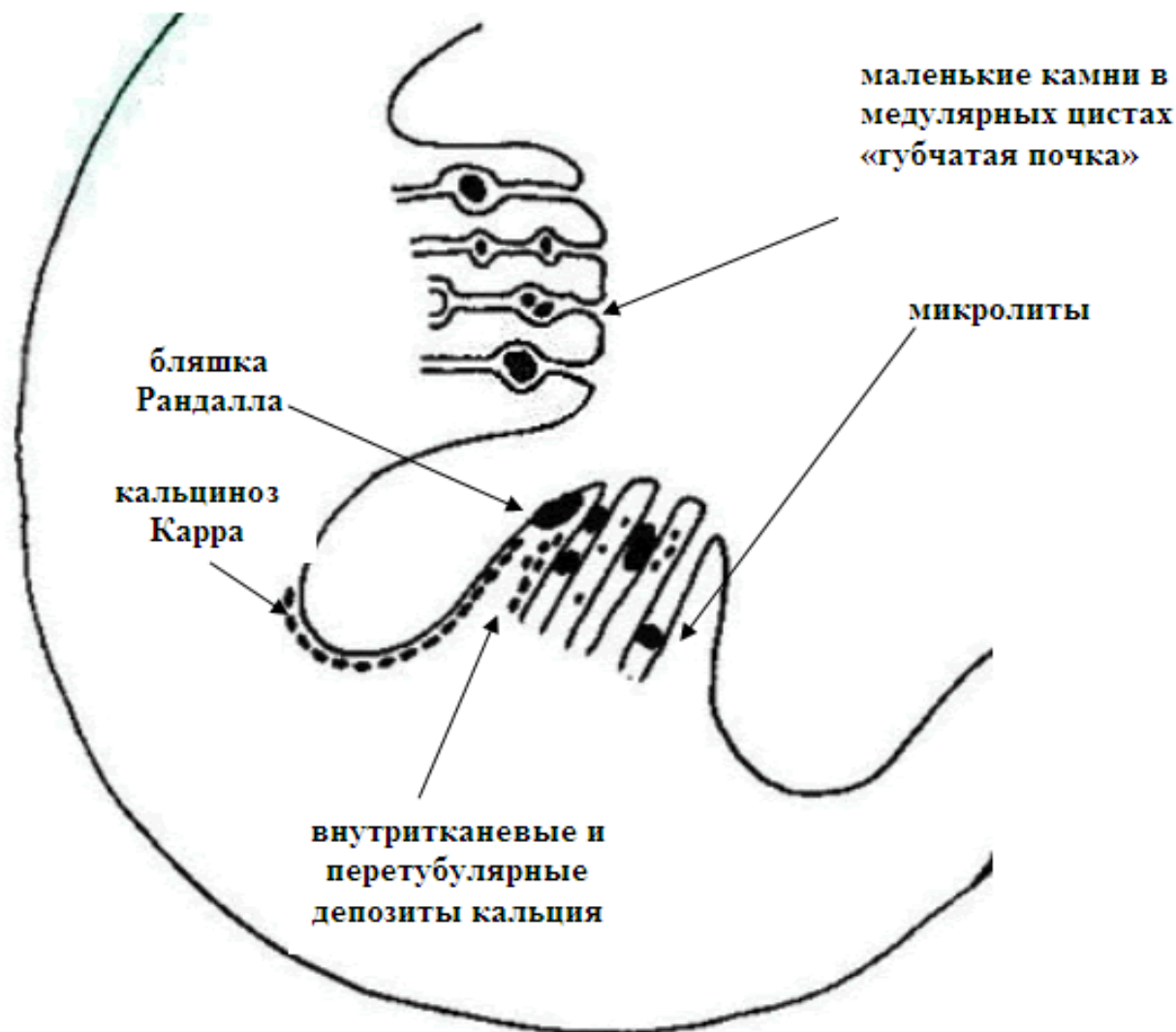


Рис. 10. Различные типы тканевых преципитатов в почке.

Фрагменты, описанные Carr, в почечных лимфатических протоках и собирательных трубочках были в виде маленьких отполированных депозитов кальция фосфата [47]. Кальция фосфат индуцировал формирование гетерогенной нуклеации кальция оксалата в зоне собирательных трубочек и ниже, являясь фактором риска образования "бляшек Рэндалла". Randall описал кальций-содержащие бляшки в почечных сосочках и согласно его гипотезе формирование почечных камней начинается с этих бляшек вследствие формирования первичных тканевых повреждений [107]. Эксперименты с клеточными культурами выявили активные процессы вовлечения кристаллов кальция оксалата в клетки культуры, и этот процесс является активным и очень важным для формирования камней.

Множество почечных камней имеет внутренний сфероид, состоящий из апатита. НБ, выделенные из сфероидных частиц, состоящих из апатита в условиях *in vitro* формируют частицы с подобной архитектоникой. Крошечные нанокристаллы имеют высокоорганизованную структуру подобную наносферической, обнаруживаемой в жемчуге и других кальций карбонатных образованиях в живых организмах, что предполагает протеиноопосредованный механизм минерального роста. С помощью уранилацетатной пробы установлено,

что процесс биоминерализации НБ имеет место внутри слизисто-белкового матрикса, окружающего НБ. Следовательно, нанокристаллы апатита формируются на слизисто-белковой поверхности НБ. Кристаллурия приводит к образованию мочевых ионных конгломератов у камнеобразователей вследствие наличия активных очагов патологической кристаллизации или слабости ингибиторов кристаллизации. НБ транспортируют очаги кристаллизации апатита из крови в почечную ткань и мочу, и их активная роль в кристаллизации может объяснять выше наблюдаемые процессы [87].

Биоминерализация - это специфический процесс. Формирование апатита *in vitro* останавливается только тогда, когда уровень кальция снижается до 50 % (с 1,8 ммоль до 0,9 ммоль) и уровень фосфата падает, примерно, до нуля. Присутствующие НБ могут использовать доломит как источник кальция для образования апатита и продолжения процесса биоминерализации. НБ-индуцированная биоминерализация является кислородозависимым процессом [57, 81, 82]. Гамма-излучение, в дозах предупреждающих репликацию НБ, прекращает и биоминерализацию. Процесс биоминерализации подавляется некоторыми антибиотиками и антиметаболитами, которые имеют нанобактерицидный эффект в терапевтических концентрациях. Свет низкой интенсивности (без термического эффекта), наоборот, стимулирует репликацию НБ и формирование камней из апатита. Наличие минерального комплекса макромолекулярного кальция фосфата вызывает не только кальцификацию в почках, но и в кровеносных сосудах с формированием атеросклероза. Введение ингибиторов белковой кальцификации этидроната способствует исчезновению протеин-минерального комплекса через 24 часа после инъекции препарата. Таким образом, ингибирование костной минерализации этидронатом свидетельствует, что происхождение высокомолекулярного минерально-белкового комплекса содержащего фосфат кальция в сыроворотке обусловлено НБ. Предполагается, что лечение бисфосфонатами, хелатными агентами или некоторыми антибиотиками приводит к элиминации или разрушению этих комплексов. Бисфосфонаты и хелатные агенты, как по отдельности, так и вместе с антибиотиками, могут быть полезны как для лечения патологической кальцификации у пациентов, формирующих камни, так и при атеросклерозе.

Диагностика НБ методом анализа ДНК затруднена из-за невозможности изоляции нуклеиновых кислот, вследствие апатитного покрытия [98].

Несмотря на противоречивость различных публикаций, являются ли НБ аутокатализаторами минеральных агрегатов или саморазмножающимися биологическими частицами, их следует рассматривать как инфекционные агенты, которые могут быть вовлечены в патологические процессы кальцификации.

Таким образом, в настоящее время достаточно данных, чтобы считать НБ ренотропными, вызывающими нуклеацию и рост кристаллов апатита, инициируя почечную патологию путем повреждения тубулярного эпителия, биоминерализацией и, возможно, тубулярной обструкцией и хронической инфекцией, которая в результате приводит к нарушению тканевой репарации и формированию камня.

В наших собственных исследованиях были изучены на наличие нанобактерий почечные камни (n=16), извлеченные из полостной системы путём открытых оперативных вмешательств. Предварительное рентгенологическое исследование выявило рентгеноконтрастность всех камней, что свидетельствовало о наличии солей кальция в их структуре. Затем камни были измельчены и растворены в 1М растворе соляной кислоты. После нейтрализации кислоты эквивалентным количеством 1М гидроксида натрия проведено кратковременное центрифугирование (30 с - 3000 оборотов) для осаждения крупных, нерастворившихся частиц, перенос надосадочной жидкости в другие пробирки и повторное центрифугирование (3000 оборотов) в течение 15 минут. После декантации осадок подвергли микроскопии для определения типа образующихся кристаллов. Его наносили на предметное стекло и после высушивания фиксировали 96 % этиловым спиртом. После фиксации и просушивания мазков наносили моноклональные антитела к хламидиям ("Хламискан", Россия) и стекла помещали во влажную камеру на 25 минут. По истечении указанного

времени методом прямой иммунофлюоресценции определяли наличие НБ. Интенсивность флюоресценции выражали знаком "плюс", отражая разницу в количестве флюоресцирующих точек в отдельных пробах. Результаты исследований представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Интенсивность флюоресценции растворенных почечных камней

Примечание: ф- фосфаты, у- ураты, о-оксалаты

Учитывая наличие нанобактерий во всех исследованных почечных камнях, после удаления последних показано антибактериальное лечение, направленное на эрадикацию НБ из мочевыводящих органов и предупреждение, тем самым, рецидивов камнеобразования:

1. Доксициклин (Юнидокс) по 0, 1 г дважды в день в течение 10 - 15 дней;
2. Нитрофурантоин по 100 - 150 мг 3 - 4 раза в день в течение 5 - 8 дней;
3. Цитратные смеси - Блемарен, Уралит, Уроцит, Полицитра в течение месяца под контролем рН мочи в 2 - 3 приема в течение суток;
4. Бисфосфонаты (таблица 7).

Таблица 7 - Современные бисфосфонаты, разрешенные к применению [26]

Бисфосфонаты являются структурными аналогами пирофосфорной кислоты, естественного регулятора обмена кальция в организме. Влияние бисфосфонатов на обмен кальция проявляется в значительном снижении экскреции кальция почками, уменьшении почечной экскреции гидроксипролина, повышении уровня паротропного гормона или его стабилизации благодаря эффективному снижению уровня кальция. Бисфосфонаты связываются с кальцием и тем самым уменьшают возможность соединения кальция со щавелевой кислотой. 50% абсорбированного бисфосфоната экскретируется с мочой. В почках происходит его секреция. [37].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И УРОЛИТИАЗ

[Генетические предпосылки образования мочевых камней](#)

[Молекулярно-генетическое и клиническое лечение мочекаменной болезни](#)

[Генетически детерминированные виды уролитиаза](#)

Генетические предпосылки образования мочевых камней

В генетическом каталоге McKusick's On-Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) выявлено более 30 состояний, при которых уролитиаз является главным проявлением или вносит вклад как симптом в общем проявлении болезни. Гетерогенные состояния с различными клиническими, биохимическими и генетическими проявлениями представлены в таблице 8.

Болезни, сопровождающиеся образованием почечных камней, перечисленные в каталоге, варьируют от редких, но хорошо понятных моногенных заболеваний, таких как первичная гипероксалурия (ПГ1(McK 259900)) до широко распространенных, но плохо изученных заболеваний, таких как семейная идиопатическая гиперкальциурия (McK 143870).

Все состояния можно разделить на несколько групп. Одна группа - это состояния, при которых наследственные элементы очевидны и гены были клонированы, мутации идентифицированы и установлены причинные взаимосвязи между генотипом и фенотипом (т. к. McK 102600, 220100, 259900, 260000, 278300, 308000, 311850). Вторая группа - состояния, где наследственные проявления прослеживаются, а генетические основы предполагаются из семейности распространения (т. к. McK 143870, 167030). Имеется так же группа моногенных заболеваний, например аутосомные, X-взаимосвязанные, рецессивные и доминантные состояния. Известно, что при моногенных заболеваниях образуется большинство типов мочевых камней, как например, кальций оксалат (McK 259900, 260000), кальций окса-

лат и кальция фосфат (McK 300009, 310468, 307800), мочевая кислота и другие пурины (McK 102600, 232200, 278300, 308000, 311850), цистин (McK 220100, 600918).

Определение генетического вклада в уролитиаз затруднено его многофакторной природой. Особенно это подтверждается при образовании камней полностью или частично состоящих из кальция оксалата. Достаточно много параметров, которые вносят вклад в кристаллизацию кальция оксалата в почках или мочевом тракте, например, высокая мочевая концентрация оксалата кальция и промоторов кристаллизации (ураты) и низкая концентрация ингибиторов кристаллизации (цитрат, уромодулин (McK 191845), остеоопонтин (McK 166490) и нефрокальцин). Большинство из этих изменений детерминировано генетически или определяется факторами внешней среды.

Обмен оксалата у здоровых людей хорошо сбалансирован. Даже при нормальных обстоятельствах моча является суперсатурированной кальция оксалатом и, соответственно, небольшие изменения в оксалатном гомеостазе приводят к дисбалансу в пользу кристаллизации. Если изменения нормального обмена незначительные или неспецифичны, как при некоторых семейных формах уролитиаза, истинные признаки наследственности могут быть маскированы влиянием факторов внешней среды, затрудняя функциональное или позиционное клонирование.

Таблица 8 - Генетические причины уролитиаза
Страницы печатного издания: 28-31

Молекулярно-генетическое и клиническое лечение мочекаменной болезни

Лечение большинства состояний, при которых образуются камни в мочевыводящих органах в настоящее время основано преимущественно на симптомах, а не на причинах. Полное понимание молекулярных причин этих состояний, включая идентификацию мутантных генов и их генные продукты должно привести к более рациональным протоколам лечения. Наиболее значимые радикальные изменения в этом направлении произошли вследствие идентификации генных дефектов при ПГ1 (McK 259900), для которой энзимозамещающая терапия с помощью пересадки печени стала эффективной и долгосрочной. Расширение этого направления, при котором проводится идентификация всех дефектных генов при мочекаменной болезни, не может быть реализовано до введения генной терапии как "рутинной" процедуры при лечении. Соответствие генных мутаций и тяжёлых форм уролитиаза делает возможным и перспективным пренатальную диагностику.

Генетически детерминированные виды уролитиаза

Первичная гипероксалурия тип 1 (ПГ1) (McK 259900) это аутосомно-рецессивное нарушение метаболизма глиоксалата вызванное недостаточностью в печени промежуточного метаболического фермента аланин-глиоксилат аминотрансферазы. Описана так же частая мутация, приводящая не к снижению активности, а к снижению компартментализации фермента (в митохондриях вместо пероксисом) G630A. Множество других специфичных мутаций было идентифицировано (Gly170Arg, Pro11Leu) и их широкое разнообразие изменило аспекты клинических подходов к ПГ1, особенно - к пренатальной диагностике. Клинически ПГ1 характеризуется повышением уровня экскреции оксалата и гликолата и хроническим накоплением кальция оксалата в мочевом тракте (уролитиаз и нефролитиаз) или почечной паренхиме (нефрокальциноз). ПГ1 очень гетерогенное состояние на клиническом и молекулярных уровнях. На клиническом уровне ПГ1 - есть заболевание почек, но на молекулярном уровне - это заболевание печени (Рис. 11.).

ГЕПАТОЦИТ

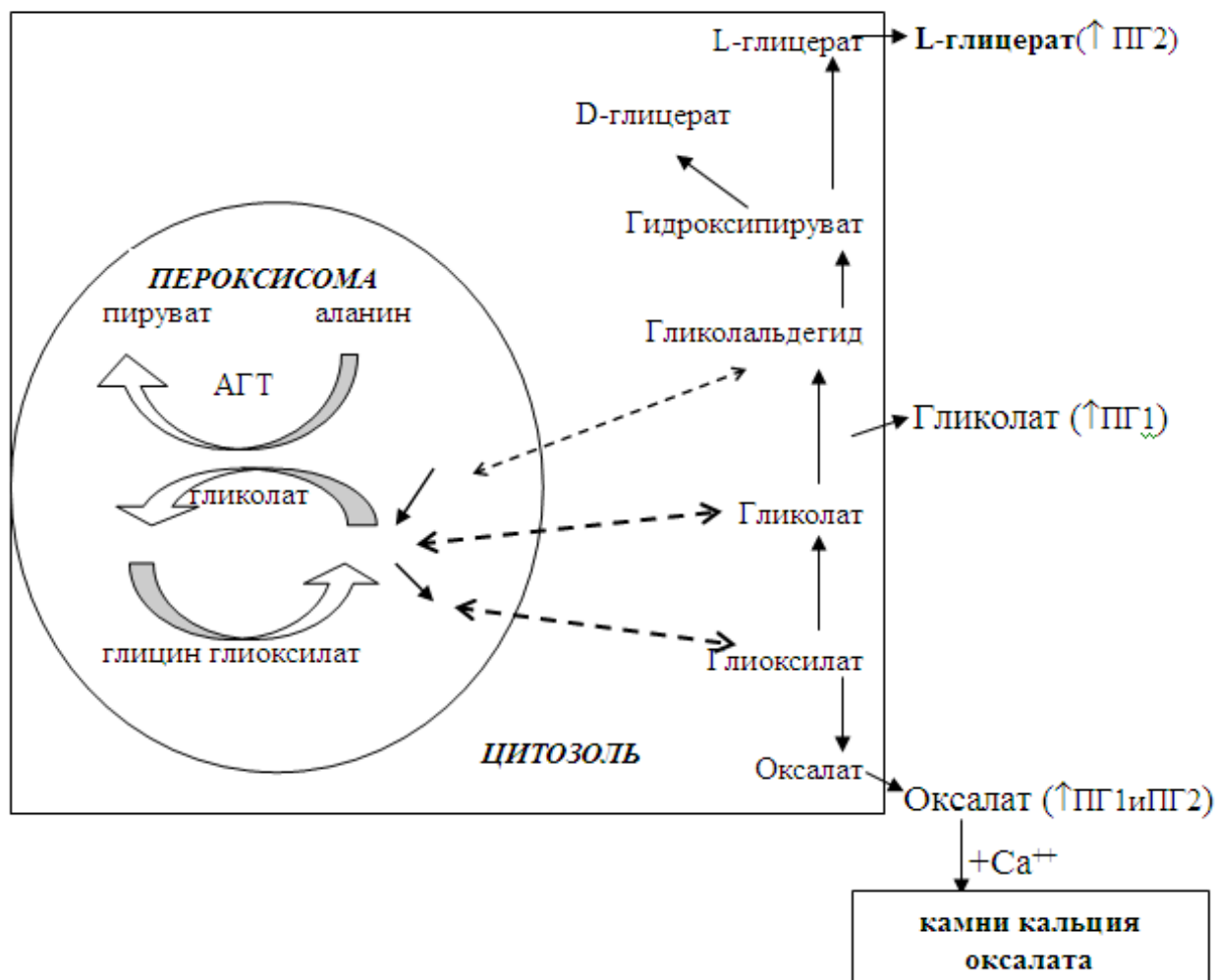


Рис. 11. Механизм патогенеза ПГ на уровне пероксисом гепатоцитов.

Клинический фенотип болезни крайне гетерогенен. Некоторые авторы выделяли в данном заболевании неонатальные, детские и взрослые формы, представляющие на самом деле континуум различающихся по срокам и тяжести манифестации клинических фенотипов. Возраст начала болезни широко варьирует - от 1-го года жизни до 7-го десятилетия, в большинстве случаев - до 5 лет. У большинства пациентов заболевание манифестирует либо почечной коликой, либо асимптоматической выраженной гематурией, развивающейся вследствие оксалатного уролитиаза. Последний наряду с нефрокальцинозом неуклонно прогрессирует, приводя к развитию почечной недостаточности, которая переходит в уремию и ведет к летальному исходу в период до 20 лет у 80% больных. Вследствие почечной недостаточности кальций оксалат может накапливаться почти во всех тканях организма (системный оксалоз).

Наиболее эффективным методом каузальной терапии является пересадка печени, которую, как правило, сочетают с пересадкой почки, замещая биохимически и патофизиологически дефектные органы одновременно. В медицине накоплен опыт более 100 сочетанных трансплантаций печени и почек по поводу ПГ1. Частичная трансплантация печени клинически не эффективна. Изолированная трансплантация почек способствует улучшению на короткое время и при нормальных условиях не является методом лечения на длительный период, потому что не убирает причину заболевания. Коррекция метаболизма максимальна, если пересадка печени предпринята до формирования терминальной стадии почечной недостаточности, так что пересадки почки можно избежать. Диетарные ограничения и оксалата и кальция не эффективны. У некоторых больных назначение фармакологических

доз пиридоксина, кофактора всех аминотрансфераз приводило к снижению экскреции оксалата. В литературе обсуждается возможность генотерапии данного заболевания.

Первичная гипероксалурия тип 2 (ПГ2) (McK260000) ранее была в одной категории с ПГ1, потому что имеет много общих симптомов. ПГ2 имеет слабее выраженные симптомы, чем ПГ1, тем не менее некоторые пациенты достигают конечной стадии почечной недостаточности. Как и ПГ1 ПГ2 есть аутосомно-рецессивное заболевание, но только на биохимическом уровне.

ПГ2 вызывается недостатком промежуточного фермента глиоксилатредуктазы. У человека глиоксилатредуктаза способствует превращению глиоксилата в гликолат. При недостатке глиоксилатредуктазы больше глиоксилата может метаболизироваться в оксалат. Глиоксилат, будучи реактивной молекулой, токсичен для тканей, вызывая изменения ряда ферментных систем. Гликолат, напротив, выраженным токсическим действием не обладает.

Методы каузальной терапии включают гемодиализ и перитонеальный диализ (менее эффективно) [46].

X-сцепленный рецессивный нефролитиаз (McK 310468), Болезнь Дента (Dent's Disease) (McK 300009), и возможно, Тип III гипофосфатемического рахита (McK 307800) являются аллельными вариантами X-сцепленного тубулярного почечного нарушения характеризующегося протеинурией (низкомолекулярный белок), гиперкальциурией, нефрокальцинозом, нефролитиазом и почечной недостаточностью. Почечные депозиты состоят из кальция фосфата и кальция оксалата. Накопленные данные показывают, что X-сцепленный нефролитиаз, болезнь Дента и тип III гипофосфатемического рахита вызываются мутацией в CLCN5 гене Xp11.22 (McK 300008).

Синдром Леша-Найхана (Lesch-Nyhan), (McK 308000) - это X-сцепленное рецессивное заболевание, которое развивается в результате дефицита фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы. Клинический фенотип гетерогенен. Различают три клинические формы: классическую или собственно болезнь Леша-Найхана, атипичную без поражения ЦНС, атипичную с поражением ЦНС. Помимо задержки умственного развития и неврологической симптоматики у этих пациентов часто развивается уролитиаз из-за повышения синтеза и экскреции мочевой кислоты. Аллопуринол, ингибитор ксантиноксидазы, снижает уровни сывороточной мочевой кислоты и предотвращает большинство симптомов, связанных с гиперурикемией, не оказывая влияния на неврологическую симптоматику. Наибольший терапевтический эффект связан с препаратами нейротрансмиттеров (L-5-гидрокситриптофан, КарбидОПА, ЛеваДОПА, Тетрабеназин).

Повышение активности фосфорибозил-пирофосфат синтетазы - это X-сцепленное рецессивное состояние, при котором повышается синтез пуринов, развивается подагра и мочекаменный уролитиаз. Ген PRPS1, локализованный в Xq22-q24 (McK 311850), и ген PRPS2 в Xp22.3-p22.2 (McK 311860) ответственны за развитие данного состояния. Клинический фенотип гетерогенен: различают более тяжелую детскую и более легкую взрослую форму

Ксантинурия (McK 278300) это аутосомно-рецессивное заболевание, при котором повышается мочевая экскреция ксантина и, в меньшей мере, гипоксантина. Эта болезнь чаще встречается у мужчин. Причиной болезни является дефицит фермента ксантин оксидазы (ксантин дегидрогеназы), который катализирует превращение гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту. Мутации в XDN гене, локализованном в хромосоме 2p22.3-p22.2 обеспечивают этот дефицит. Клинический фенотип гетерогенен. Различают классическую и кофактор-дефицитную формы. Классическая подразделяется на типы I и II, но только на биохимическом, а не на клиническом уровне.

Недостаточность аденин фосфорибозилтрансферазы (McK 102600) является аутосомно-рецессивным заболеванием, проявляющимся повышением синтеза и мочевой экскреции 2,8-дигидроксиаденина, который является плохо растворимым соединением, легко кристаллизуется в моче и формирует камни. APRT ген, мутации которого обеспечивают

данное состояние, локализован в хромосоме 16q22.2-23.2. В большинстве случаев заболевание ошибочно распознается как уратный литиаз на основании идентичной химической реактивности кристаллов мочевой кислоты и 2,8-дигидроксиаденина и рентгенпрозрачности обоих типов камней, что сопровождается назначением неадекватной терапии.

Цистинурия (МКБ 220100) наследственное заболевание почек при котором повышается мочевая экскреция цистина, лизина, аргинина и орнитина. Цистин является плохо растворимым, и поэтому легко образуются мочевые конкременты. С генетической точки зрения цистинурия это гетерогенное заболевание, имеющее три варианта. Цистинурия тип 1 обусловлена мутацией в CSNU1 гене в 2q16.3 хромосоме, результатом которой является снижение резорбции цистина и других аминокислот. Цистинурия тип 2 и цистинурия тип 3 вызываются мутациями пока ещё не точно определённых генов, расположенных в хромосоме 19q13.1.

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ

Попытки классификации мочевых камней предпринимались многими отечественными и зарубежными авторами. Наиболее современная из них представлена экспертами в Европейском руководстве по МКБ (таблица 9).

Таблица 9 - Категории калькулезных образований [120]

Факторы риска

Начало болезни до 25 лет;

Камни, состоящие из брушита;

Единственная функционирующая почка;

Болезни, ассоциирующиеся с формированием камней:

гиперпаратиреоз,

почечно-тубулярный ацидоз,

тонкокишечный обводной анастомоз,

болезнь Крона,

резекция кишечника,

синдром мальабсорбции,

саркоидоз,

гипертиреоз;

Медикаменты, прием которых может приводить к формированию камней:

пищевые добавки Ca⁺⁺+витамин D,

аскорбиновая кислота в больших дозах (> 4 г/сутки),

сульфаниламиды,

триамтерен,

индинавир;

Анатомические аномалии, ассоциирующиеся с формированием камней:

расширение собирательных трубочек (губчатая почка),

обструкция лоханочно-мочеточникового соустья,

дивертикул или киста чашечки,

стриктура мочеточника,

пузырно-мочеточниковый рефлюкс,

подковообразная почка,

уретероцеле;

Категории пациентов с высоким риском образования камней:

пациенты с камнями из мочевой кислоты,

пациенты с подагрой,

дети,

пациенты, имеющие семейный анамнез МКБ,

пациенты с хронической диареей/мальабсорбция,

пациенты с остеохондрозом,
пациенты с патологическими переломами,
АфроАмериканцы,
пациенты с нефрокальцинозом,
пациенты с цистиновыми камнями,
пациенты со струвитными камнями [114].

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МКБ

[Клиническая картина МКБ](#)

[Основные симптомы мочекаменной болезни](#)

[Диагностика МКБ](#)

[Принципы лечения МКБ](#)

[Гомеопатическое лечение МКБ](#)

[Осложнения МКБ](#)

Клиническая картина МКБ

Мочекаменная болезнь занимает второе место после воспалительных неспецифических заболеваний почек и встречается в любом возрасте, но наиболее часто в возрасте 25 - 50 лет. Заболевание проявляется характерными симптомами, вызванными нарушением уродинамики, изменением функции почки, присоединившимся воспалительным процессом в мочевых путях. Основными симптомами мочекаменной болезни являются: боль, гематурия, пиурия, анурия (обтурационная). Боль при наличии камня в почке носит различный характер. Она может быть постоянной или интермиттирующей, тупой или острой. Локализация и иррадиация болей зависят от размеров и местонахождения камня. Наиболее характерным симптомом камня почки и мочеточника является приступ острой боли - почечная колика. Поскольку нервные сплетения почки связаны с мезентериальным и солнечным сплетениями, при почечной колике отмечается соответствующая иррадиация болей, что во многом помогает диагностике. Почечная колика возникает внезапно во время или после физического напряжения, ходьбы, обильного приема жидкости. Почечная колика нередко сопровождается тошнотой, рвотой, учащенным мочеиспусканием, парезом кишечника. При коралловидном нефролитиазе почечная колика бывает редко. Скрытый, латентный период при коралловидном нефролитиазе протекает бессимптомно. Больной обращается к врачу с жалобами на боль в поясничной области, слабость, повышенную утомляемость. К этому времени в чашечно-лоханочной системе формируются камни различной конфигурации, заполняющие не только лоханку, но и одну, две или все чашечки. Гематурия при этом встречается довольно часто. Она может быть микроскопической, когда в осадке мочи находят единичные эритроциты, в основном, после почечной колики. Микроскопическая гематурия всегда тотальная и является следствием разрыва тонкостенных вен форникальных сплетений, возникающих после резкого повышения внутрилоханочного давления. У 60 - 70 % больных течение болезни осложняется присоединением инфекции. Воспалительный процесс в почке (пиелонефрит) нередко предшествует нефролитиазу. При КН пиелонефрит диагностируется практически у всех больных. Основным признаком нефролитиаза, осложненного пиелонефритом, является пиурия. Возбудителем воспалительного процесса чаще всего бывает кишечная палочка, стафилококк, стрептококк, вульгарный протей. Инфекция при нефролитиазе проявляется в виде острого или хронического пиелонефрита в любой стадии его клинического течения. Пальпаторно почки не определяются. При остром пиелонефрите или пионефрозе почка, как правило, увеличена. При КН в результате нарушения функции почки развиваются признаки хронической почечной недостаточности, нарастает азотемия. В случаях, когда закупориваются оба моче-

точника, развивается острая почечная недостаточность: анурия или олигурия, сухость во рту, тошнота, рвота.

Основные симптомы мочекаменной болезни

Если камень находится в почке, появляется тупая, ноющая боль в области поясницы. Возможно появление крови в моче. Характерна связь боли с движением, изменением положения тела.

Если камень находится в мочеточнике, боль из поясничной области смещается в область паха, может отдавать в бедро или половые органы. При расположении камня в нижней части мочеточника, больной испытывает частые позывы к мочеиспусканию.

Если камень полностью перекрыл мочеточник, то давление мочи в почке резко увеличивается, что вызывает приступ почечной колики. Это сильная острая боль в пояснице, распространяющаяся в область живота. Приступ может продолжаться как несколько минут, так и несколько дней. Часто приступ заканчивается выходом небольших камней или их фрагментов.

Если камень находится в мочевом пузыре - больной испытывает боль внизу живота, отдающую в промежность и половые органы. Боль может усиливаться при мочеиспускании и движении. Другое проявление - учащенные позывы к мочеиспусканию. Позывы могут проявляться при ходьбе, тряске, физической нагрузке. Во время мочеиспускания может отмечаться симптом "прерывания струи" - ток мочи неожиданно прерывается и возобновляется только после перемены положения тела.

Необходимо знать, что МКБ долгое время может протекать практически незаметно. Например, если камень, находящийся в почке, имеет большие размеры, неподвижен и не вызывает нарушения оттока мочи, то боли и других симптомов может не быть вообще.

Диагностика МКБ

Диагностика нефролитиаза, как и любого другого заболевания, основывается на общеклинических признаках и данных дополнительного исследования.

При беседе с пациентом необходим тщательный сбор анамнеза. Полученные данные могут быть полезны не только для постановки диагноза, но и для выбора лечения. Наиболее частые взаимосвязи анамнестических данных и состава мочевых камней представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Взаимосвязь анамнестической информации и состава мочевых камней.

Особое место в диагностике МКБ занимают ультразвуковые методы исследования (УЗИ) (рис.12).



Рис. 12. Ультразвуковое изображение камней почек

Внедрение УЗИ расширило возможности выявления не только рентгенопозитивных, но и рентгенонегативных камней почек. УЗИ расширяет информацию о состоянии чашечно-лоханочной системы, показывает степень ее расширения, а при изолированном оттоке мочи устанавливает наличие гидрокаликоза. Особенно ценную информацию дает УЗИ при динамическом наблюдении за пациентами с рентгенонегативными камнями, которым проводится литолитическая терапия или после дистанционной литотрипсии.

Основное место в диагностике мочекаменной болезни занимают рентгенологические методы исследования, которые являются наиболее распространенными и информативными. Обзорный снимок мочевыводящих путей позволяет установить наличие рентгенопозитивного камня, его величину и локализацию [21] (рис. 13, 14, 15).



Рис. 13. Обзорная урограмма больного с двухсторонними коралловидными камнями и камнем в мочевом пузыре



Рис. 14. Обзорная урограмма больного с двухсторонними коралловидными камнями при гиперпаратиреозе.



Рис. 15. Обзорная урограмма больного с камнем в левой почке
Дифференциальная диагностика калькулезных образований почек должна проводиться с кальцинатами в расположенных рядом тканях и органах (рис. 16).

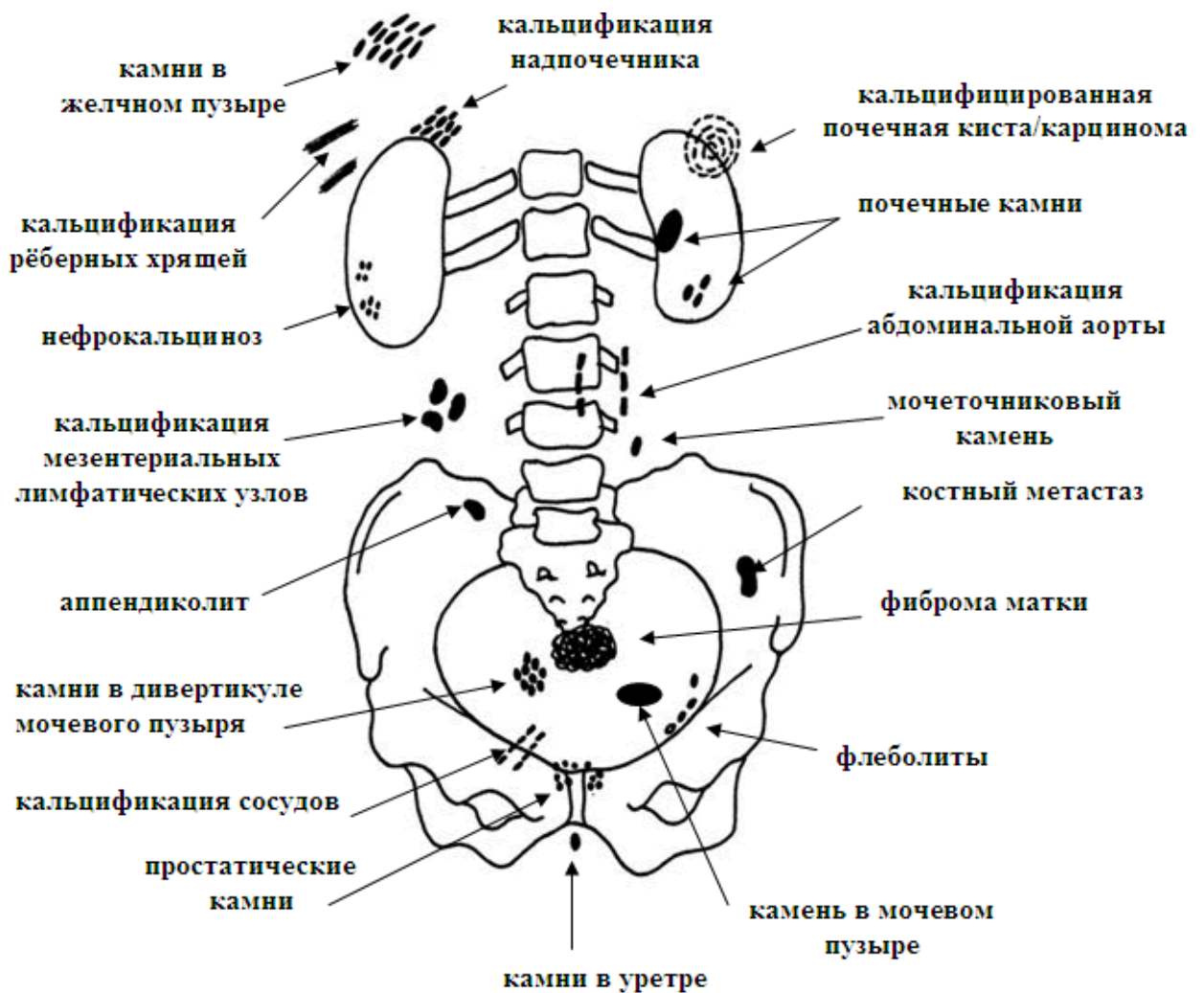


Рис. 16. Наиболее частые кальцинаты, выявляемые на урограмме

По данным экскреторной урографии удастся установить анатомо-функциональное состояние почек и мочевых путей, вид лоханки (внутрипочечный или внепочечный), локализацию конкремента (в лоханке, чашечке или мочеточнике). Камень, нарушающий отток мочи, может вызвать гидрокаликоз, пиелэктазию, уретерогидронефроз. При рентгеногегативном камне на фоне рентгеноконтрастного вещества виден "дефект наполнения", соответствующий локализации конкремента (рис. 17). Ретроградная пиелография производится крайне редко по строгим показаниям.

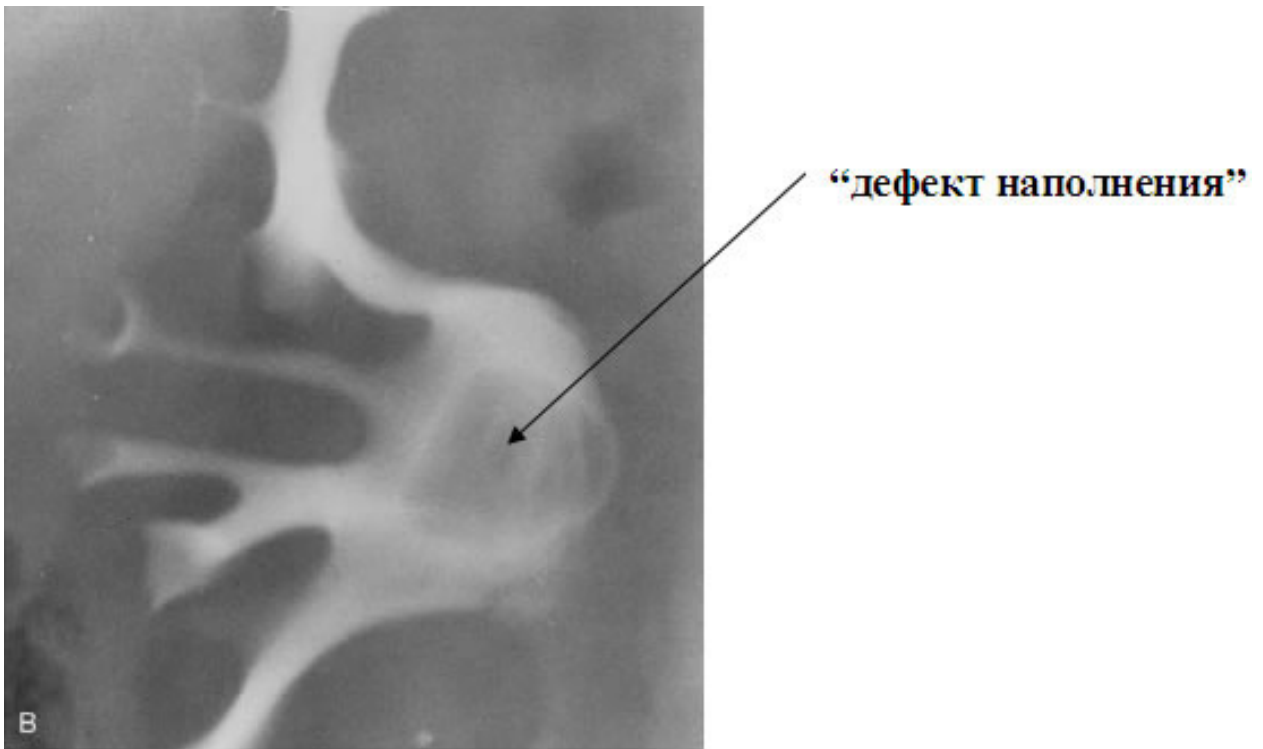


Рис. 17. "Дефект наполнения" в лоханке правой почки при экскреторной урографии

Почечная ангиография применяется при коралловидном нефролитиазе для выяснения ангиоархитектоники почки и ее функционального состояния, когда планируется открытое оперативное вмешательство с пережатием почечной артерии. При изучении функционального состояния почек ключевое значение принадлежит радионуклидным методам исследования. С их помощью удастся установить функциональное состояние пораженной и контралатеральной почки, установить парциальные нарушения почечной паренхимы [21].

Принципы лечения МКБ

[Хирургические методы лечения](#)

[Консервативная терапия](#)

[Диета и подходы к медикаментозному лечению мочекаменной болезни](#)

Методы лечения больных мочекаменной болезнью разнообразны, но их можно разделить на две основные группы: консервативные и оперативные. Выбор метода лечения зависит от общего состояния больного, его возраста, от клинического течения заболевания, величины и локализации камня, от анатомо-функционального состояния почки, стадии хронической почечной недостаточности. Ведущим в выборе тактика лечения является нарушение функции почки. Основное лечение мочекаменной болезни направлено на нормализацию обмена веществ и основывается на этиологии данной формы заболевания. Больным назначается адекватная диета, санаторно-курортное лечение, лечение минеральными водами и др. разнообразные методы лечения с целью выведения конкрементов.

Хирургические методы лечения

Несмотря на успехи консервативной терапии, нередко возникают осложнения, требующие решения о выборе метода оперативного лечения. Показанием к оперативному лечению является боль, изнуряющая больного, атаки пиелонефрита, гематурия, гидронефротическая трансформация почки. При коралловидном нефролитиазе к общепризнанным показаниям присоединяется прогрессирующее ухудшение функции почек. Выявленный на основа-

нии биохимических и радиоиммунологических методов первичный гиперпаратиреоз, являющийся одной из причин кораллоподобного нефролитиаза, подлежит обязательной хирургической коррекции путем паратиреоидэктомии. Подобная тактика позволяет не только снизить частоту последующего рецидива камнеобразования, но и стабилизировать функцию почек. В качестве профилактики возможных послеоперационных инфекционных заболеваний мочевыводящих путей показан прием противомикробных препаратов широкого спектра действия.

Технический прогресс позволил внедрить в практику методы дистанционного дробления камней, извлечения камней различными чрескожными методами. Дистанционная литотрипсия успешно применяется при камнях почек и мочеточников размерами до 25 мм. При показаниях перед ДЛТ возможно выполнение катетеризации почки, установка мочеточникового стента или пункционной нефростомы. В практике используются несколько типов литотрипторов, различающихся по способу генерации ударной волны: электромагнитный ("Литостар", "Модулит"), электрический разряд (Дорнье, "Урат-П") с применением пьезокристаллов (пьезолит), а также по способу наведения на камень с применением рентгеновского излучателя и ультразвуковой установки. Быстрое и широкое распространение этот метод получил за счет неинвазивности и эффективности разрушения мочевых камней до частиц, способных к самостоятельному отхождению. Проблема изучения и знания химического состава мочевых камней с внедрением ДЛТ приобрела большое значение. Поскольку ДЛТ осуществляет лишь разрушение камня в почке, то наиболее ответственным является период самостоятельного отхождения фрагментов, когда наблюдаются периоды нарушения пассажа мочи из почки, подвергшейся воздействию ударных волн. Основными методами дренирования, используемыми в практике при ДЛТ, являются: чрескожная пункционная нефростомия под УЗИ-наведением, установка внутреннего стента, катетеризация почки. Несмотря на эффективность и малую травматичность метода, существует ряд технических и медицинских противопоказаний. К техническим относятся: наличие у больного избыточной массы тела (более 100 кг), либо такое расположение камня, которое не позволяет вывести его в фокус ударной волны. К медицинским противопоказаниям относятся: нарушение свертывающей системы крови (гипокоагуляция), нарушение сердечной деятельности (мерцательная аритмия, искусственный водитель ритма, наличие сердечно-легочной недостаточности), наличие камней в чашечках, не вызывающих боли; снижение функции почки более чем на 50 %. Особое место в лечении этой группы больных занимает контактная нефролитотрипсия и нефролитолапаксия, уретероскопия и уретеролитотрипсия. Эти методы широко внедрены в практику, легко переносятся больными, имеют небольшое количество осложнений, сокращают срок нетрудоспособности. Расширены показания к перкутанной нефролитотрипсии при кораллоподобном нефролитиазе, когда нет обострения пиелонефрита и функция почки снижена не более чем на 50 %. Несмотря на широкое внедрение ДЛТ, остается группа больных, которым показано открытое оперативное вмешательство. Это в основном больные с обострением хронического пиелонефрита, гематурией и с кораллоподобными камнями. В основном выполняются пиелолитотомия (передняя, нижняя, задняя), при больших кораллоподобных камнях - пиелонефролитотомия. Операции при показаниях заканчиваются дренированием почки (пиело- или нефростомия). При пиелонефрозе и потере функции почки более чем на 70 - 80 % выполняется нефрэктомия. Камни мочеточников в 75 - 80 % случаев после консервативных мероприятий, направленных на усиление моторики мочеточника, приема спазмолитических средств отходят самостоятельно [20, 21]. Современные хирургические методы деструкции и элиминации камней почек представляют собой большой отдельный раздел современной урологии и в данной монографии подробно не рассматриваются.

Консервативная терапия

Консервативная терапия не рассматривается как альтернатива удалению камня одним из современных методов оперативного лечения: перкутанная нефролитотрипсия, дистанционная литотрипсия, открытое оперативное лечение. Консервативная терапия, длительность которой определяется индивидуально, является одним из этапов в комплексном лечении больного.

В консервативной терапии выделяют следующие направления:
выявление и коррекция метаболических нарушений;
противовоспалительная терапия;
воздействие на органную гемодинамику.

Диета и подходы к медикаментозному лечению мочекаменной болезни

[Кальций](#)

[Оксалаты](#)

[Белок](#)

[Калий](#)

[Натрий](#)

[Потребление жидкости](#)

[Витамин С](#)

[Рекомендации по диете при мочекаменной болезни](#)

[Использование медикаментозных препаратов при мочекаменной болезни](#)

В комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию нарушений обмена камнеобразующих веществ в организме, входят: диетотерапия, поддержание адекватного водного баланса, терапия медикаментозными средствами, травами, физиотерапевтическими и бальнеологическими (с использованием минеральных вод) процедурами, лечебная физкультура, санаторно-курортное лечение.

Диетотерапия зависит в первую очередь от состава удаленных камней и выявленных нарушений в обмене веществ. Однако можно рекомендовать некоторые общие принципы в соблюдении диеты и водного баланса: максимальное ограничение общего объема пищи; ее разнообразие; ограничение потребления пищи, богатой камнеобразующими веществами; прием жидкости в объеме, поддерживающем суточное количество мочи от 1,5 до 2,5 литра. Часть жидкости можно принимать в виде морсов из клюквы или брусники, минеральной воды.

При отсутствии камней или при наличии мельчайших кристалликов (микролитов), выявляемых при УЗИ, целесообразно прибегать к "водным ударам". Они заключаются в одномоментном приеме натощак 0,5-1,0 литра жидкости (свежее пиво, отвар сухофруктов, чай с молоком, слабоминерализованная минеральная вода), или съедании соответствующего количества арбуза. Все это дает выраженный мочегонный эффект и как бы промывает полостную систему почки. Людям, не имеющим противопоказаний к такой процедуре, целесообразно повторять ее регулярно один раз в 7 - 10 дней. Люди с различными сопутствующими заболеваниями, при которых данная процедура нежелательна, могут заменить ее приемом отвара мочегонных трав или калийсберегающих мочегонных препаратов (триампур и др.).

Поскольку одним из главных факторов, поддерживающих метаболическое состояние большинства солей в равновесии, является концентрация водородных ионов в моче (значение рН мочи в норме составляет 6,2 - 6,4), этот факт широко используется при проведении лечебных и профилактических мероприятий и, в частности, в диетотерапии. Хорошо известно, что белковая (животного происхождения) пища подкисляет мочу, а молочно-растительная подщелачивает ее. Разумным сочетанием или употреблением преимущественно той или иной пищи можно при необходимости успешно влиять на рН мочи. Контроль рН мочи можно осуществлять не только в лаборатории, но и самостоятельно с по-

мощью специальных индикаторных бумажных полосок, которые продаются в аптечной сети. Изменение рН мочи в течение суток достаточно вариабельно - рН может колебаться в широких пределах от 5,0 до 7,0 (рис. 18.). Эти изменения возникают преимущественно во время сна, когда употребление жидкости снижено, а так же после приема пищи, которая подвергается последующему перевариванию. В начальных отделах ЖКТ происходит выделение кислоты в желудке и моча становится щелочной, но когда пища проходит в нижележащие отделы (тонкий кишечник)- происходят обратные изменения. Физическая активность, особенно напряженная и длительная, а так же голодание приводит к образованию кислой мочи (таблица 11).

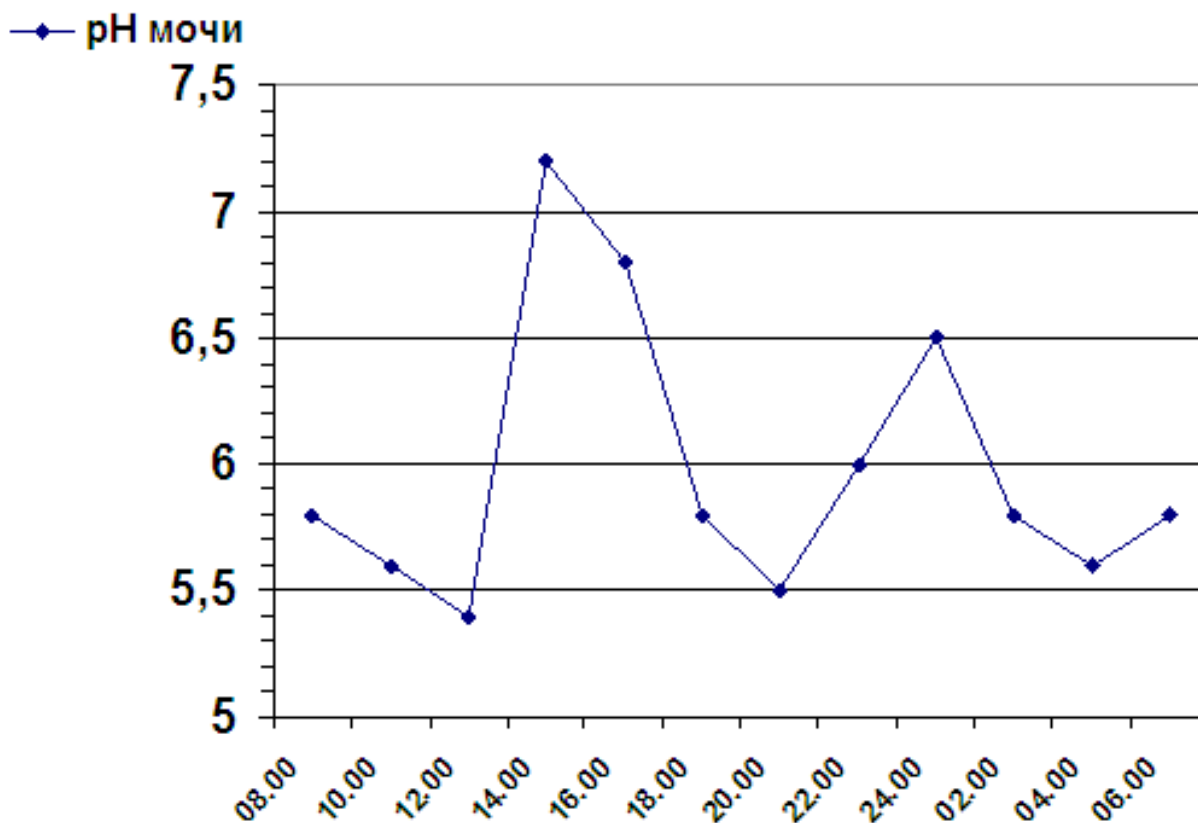


Рис. 18. Суточные колебания рН мочи [101]

Таблица 11 - Причины, вызывающие хронические изменения рН мочи

Референтные значения рН-мочи, актуальные для различного вида камней, представлены на рис. 19.

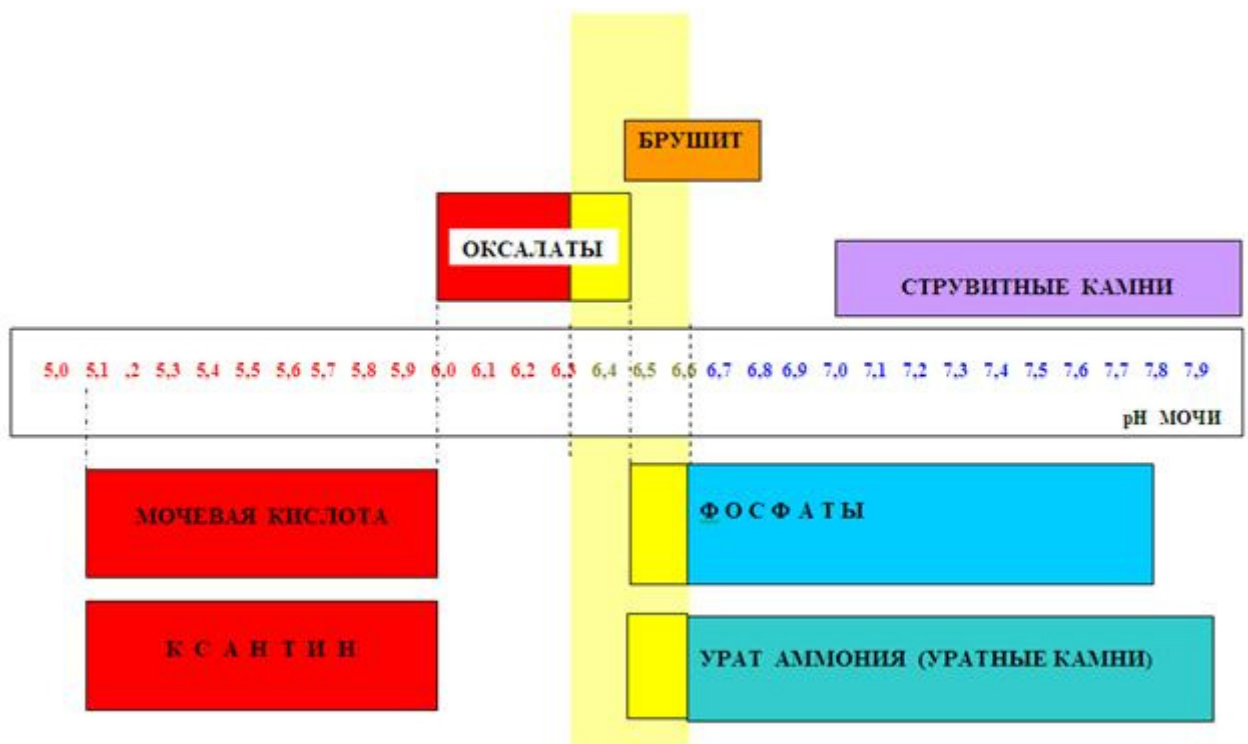


Рис. 19. Значения pH мочи, актуальные для различных видов уролитиаза.

Для консервативного профилактического лечения МКБ широко применяют травы (фитотерапия) с целью улучшения показателей обмена веществ, состояния почек и верхних мочевых путей, ускорения отхождения камней, а также их фрагментов и песка после успешного разрушения методом дистанционной литотрипсии. При этом предпочтение отдают удобным в применении препаратам, которые повышают концентрацию защитных коллоидов в моче, препятствующих кристаллизации солей [20, 21].

При наличии сопутствующего пиелонефрита его лечение обязательно. Для этого назначают антибактериальную терапию. Лишь удаление камня из почки и верхних мочевых путей тем или иным способом создает необходимые условия для полной ликвидации мочевой инфекции.

После ликвидации мочевой инфекции терапия направляется на нормализацию выявленных обменных нарушений в организме как ведущего фактора в рецидиве камнеобразования. При повышении уровня мочевой кислоты в крови применяют препараты, приводящие к её снижению и нормализации (аллопуринол и др.). В случаях, когда диетой не удается нормализовать значения pH мочи, эти препараты необходимо сочетать с приемом цитратных смесей. При профилактическом лечении оксалатных камней успешно применяют витамины В1, В6, нормализующие щавелевокислый обмен, и оксид магния - ингибитор кристаллизации оксалата кальция.

В последние годы широко используют и витамины А и Е, являющиеся антиоксидантами, которые стабилизируют функцию клеточных мембран. При выявлении почечной формы повышения уровня кальция в моче эффективным является гипотиазид в сочетании с калийсодержащими препаратами (панангин, оротат калия). Для регуляции фосфорно-кальциевого обмена назначают длительный прием ксидифона из группы бисфосфонатов. Дозировки и длительность приема всех указанных препаратов подбирают индивидуально. Считается, что метафилактика должна проводиться в течение 6-7 лет.

В комплекс мероприятий, направленных на профилактику рецидива заболевания, целесообразнее прием слабоминерализованных минеральных вод по 200 мл 3 раза в день за 30 - 40 мин до еды или санаторно-курортное лечение на соответствующих курортах (санаторий Рассвет (РБ), Железноводск (РФ), Трускавец (Украина), Карловы Вары (Чехия) и др.).

В последние годы была исследована роль многих нутриентов, таких, как кальций, натрий, калий и белок, в связи с их известным воздействием через мочевую экскрецию в качестве стимуляторов или ингибиторов камнеобразования.

Кальций

В прошлом ограничение кальция было очень популярной рекомендацией, основанной на частой встречаемости гиперкальциурии (около 50 %) у пациентов с кальциевыми камнями и на ее роли в насыщении оксалатом и фосфатом кальция, а также на вкладе потребления и всасывания кальция в кишечнике в развитие гиперкальциурии [34, 43, 45, 59, 74].

Следует иметь в виду, что на экскрецию кальция влияет потребление животного белка, натрия, оксалата и калия.

Причины, по которым ограничение кальция не должно быть рекомендовано пациентам с гиперкальциурией [75]:

1. Нет четкого разграничения между всасыванием кальция и ренальной гиперкальциурией.
2. Нет проспективных исследований, позволяющих подтвердить, что ограничение кальция ведет к уменьшению рецидивов камнеобразования.
3. Ограничение кальция вызывает вторичную гипероксалурию.
4. Ограничение кальция, употребляемого с пищей, предрасполагает к потере костной массы вследствие отрицательного кальциевого баланса.
5. Хроническое ограничение кальция может привести к нарушению регуляции рецепторов к витамину D, что ведет к более интенсивному всасыванию кальция в кишечнике и резорбции кости.

В настоящее время большинство экспертов рекомендует высокое потребление кальция. Поскольку кальций и магний имеют общий механизм реабсорбции в петле Генле, повышение экскреции кальция с мочой должно вызывать повышение в моче уровня магния, который является ингибитором кристаллообразования.

Оксалаты

Только 10 - 15 % содержания оксалатов в моче определяется диетой. Способность богатых оксалатами продуктов усиливать экскрецию оксалатов зависит не только от их содержания, но и от биодоступности, растворимости и формы, в которой существуют их соли. Только шпинат, щавель и ревень представляют риск как пищевые продукты, так как содержат большое количество биодоступных оксалатов. Арахис, растворимый чай, миндаль, шоколад и орех-пекан представляют умеренный риск. Пищевыми предшественниками оксалата являются углеводы и аминокислоты. Эндогенное происхождение оксалата на 40% обусловлено метаболизмом глицина. Воздействие пищевых оксалатов на содержание оксалатов в моче зависит от потребления кальция, поскольку снижение кальциевой нагрузки в просвете кишки вызывает повышение концентрации свободных оксалатных анионов, доступных для всасывания. У здоровых людей гипероксалурия, вызванная 20-кратным повышением оксалатной нагрузки, может быть полностью предотвращена высоким, около 4 г/сут, приемом кальция. Предварительные результаты показали, что не было никаких изменений экскреции оксалатов или кальция при 2-кратном повышении количества оксалатов, вызванном употреблением одной большой плитки молочного шоколада, содержащей 95 г оксалатов и 430 мг кальция, в день. Резкое ограничение кальция (менее 250 мг/сут) вызывает существенное повышение уровня оксалатов в моче, даже если прием оксалатов с пищей был обычным. Только совместное ограничение кальция и оксалатов предотвращает повышение экскреции оксалатов и ведет к эффективному снижению производства кальция оксалата ниже уровня камнеобразования. Суммируя все сказанное, утверждение о поддержании пищевого баланса между кальцием и оксалатами, не вызывает сомнений.

Белок

Белок является нутриентом, который очевидным образом оказывает универсальный эффект на большинство параметров, вовлеченных в камнеобразование. Высокое потребление белка животного происхождения вызывает гиперурикурию вследствие перегрузки пуринами, гипероксалурию вследствие повышения синтеза оксалатов и гиперцитратурию вследствие повышения реабсорбции цитрата. Кроме того, обусловленная потреблением белка гиперкальциурия может вызывать резорбцию кости и снижение канальцевой реабсорбции кальция для компенсации нагрузки кислотами, а также за счет повышения фильтрационной загрузки кальцием и за счет присутствия нереабсорбируемого сульфата кальция в просвете канальцев [33, 88]. Умеренное острое ограничение белка снижает содержание в моче оксалата, фосфата, гидроксипролина, кальция и мочевой кислоты и повышает экскрецию цитрата [40, 69, 77].

Калий

Низкое потребление калия (ниже 74 ммоль/сут) приводит к повышению уровня кальция в моче и снижению экскреции цитрата, что увеличивает относительный риск камнеобразования. У больных с МКБ было отмечено субнормальное потребление калия и повышенное потребление NaCl при сравнении со здоровыми. Суммарный эффект выражался в значительном повышении коэффициента Na/K, что повышает риск образования камней [89].

Натрий

Воздействие потребления хлорида натрия (NaCl) на экскрецию кальция хорошо известно. Повышение натрия в пище на каждые 100 ммоль повышает экскрецию кальция с мочой на 25 мг. Побочный эффект высокого потребления NaCl и происходящее в результате повышение экскреции кальция было достаточно документировано многими исследователями. Предполагается, что высокое потребление натрия (более 16 мг/сут) является единственным предиктором риска снижения минеральной плотности кости. Высокое потребление NaCl снижает также экскрецию цитрата.

Потребление жидкости

Высокое потребление жидкости является очень важной задачей, имеющей целью уменьшение концентрации мочи до плотности 1,010 г/л. В вопросе, до какой степени жесткость и минеральный состав воды влияют на риск образования камней, до сих пор остаются противоречия. При увеличении содержания кальция в питьевой воде увеличивается экскреция кальция, но экскреция оксалатов снижается. Вода с высоким содержанием бикарбоната может повышать экскрецию цитрата, а содержание магния может благоприятно сказываться на экскреции цитрата и магния. Так что до сих пор не ясно, действительно ли жесткая вода, богатая кальцием и магнием, более литогенна, чем мягкая. Употребление чая, кофе, белого вина снижает риск камнеобразования. Протективный эффект кофе, чая и вина объясняется разведением мочи, связанным со способностью кофеина и алкоголя ингибировать антидиуретический гормон. Употребление грейпфрутового сока повышает риск образования камней. Этот эффект остается пока необъясненным. Апельсиновый и лимонный соки не стимулируют образование камней, хотя так же имеют высокое содержание цитрата.

Витамин С

Воздействие больших доз витамина С на повышение экскреции оксалатов с мочой неоднозначно. По крайней мере отчасти речь может идти о методологическом артефакте, основанном на превращении витамина С в оксалат во время проведения анализа. В последнем большом эпидемиологическом исследовании потребление витамина С не было ассоциировано с риском образования камней.

Таким образом, влияние диеты на развитие мочекаменной болезни представляется гораздо более сложным, чем это считалось раньше, поскольку имеют место многочисленные взаимодействия между различными нутриентами, которые различным образом влияют на состав мочи [79].

Рекомендации по диете при мочекаменной болезни

1. Диета должна быть назначена с учетом метаболических расстройств, а также индивидуальных пищевых привычек.
2. Ограничений кальция следует избегать.
3. Необходим баланс кальция и оксалатов.
4. Потребление животного белка и NaCl должно быть "адекватным" или умеренно ограниченным.
5. Потребление калия должно быть высоким.
6. Прием жидкости должен обеспечивать образование, по меньшей мере, 2 литров мочи в сутки.

Учитывая высокую частоту рецидивов мочекаменной болезни, не вызывает сомнений необходимость программ медикаментозной профилактической терапии. Немногочисленность исследований лекарственных препаратов обусловлена несколькими факторами:

1. нежелание пациентов сотрудничать из-за отсутствия клинических симптомов вне рецидивов;
2. гетерогенность мочекаменной болезни и непредсказуемость ее течения требуют длительного периода лечения и, по крайней мере, 5-летнего наблюдения для оценки положительного эффекта;
3. для сравнения леченных и нелеченных пациентов необходимы достаточно большие группы с одинаковой степенью риска;
4. эффект одного препарата должен быть сравнен с плацебо без какой-либо диеты, которая могла бы повлиять на результаты [108, 109, 110, 112, 115, 120, 121, 122,].

Использование медикаментозных препаратов при мочекаменной болезни

Тиазиды

Тиазиды снижают содержание кальция в моче, что приводит к уменьшению перенасыщения оксалатами и фосфатами кальция. Два двойных слепых рандомизированных проспективных и плацебо-контролируемых исследования (одно, включающее 25 больных, получавших гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут, и второе, включающее 42 больных, получавших хлорталидон в дозе 25 - 50 мг/сут подтвердили значительное снижение частоты рецидивов через 3 года (25 %) по сравнению с группами плацебо (55 %). Интересно, что эти исследования проводились у пациентов, не разделенных на категории по содержанию литогенных ионов. Ответ на терапию не зависел от биохимических параметров мочи. С другой стороны, побочные эффекты этой терапии (часто дозозависимые), такие как импотенция, потери калия, повышение уровня сывороточного холестерина и нарушение толерантности к глюкозе, отмечаются почти в 23 % случаев. Тиазидные диуретики (гипотиазид, индапамид) подавляют реабсорбцию ионов натрия и хлора в проксимальных канальцах почек. В дистальном извитом канальце существует также активный механизм реабсорбции для ионов кальция, регулируемый паратгормоном. Тиазиды увеличивают реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах, но механизм до конца не ясен. Пред-

полагают, что он связан со снижением концентрации натрия в клетке из-за блокады входа натрия под влиянием тиазидов (Рис. 20).

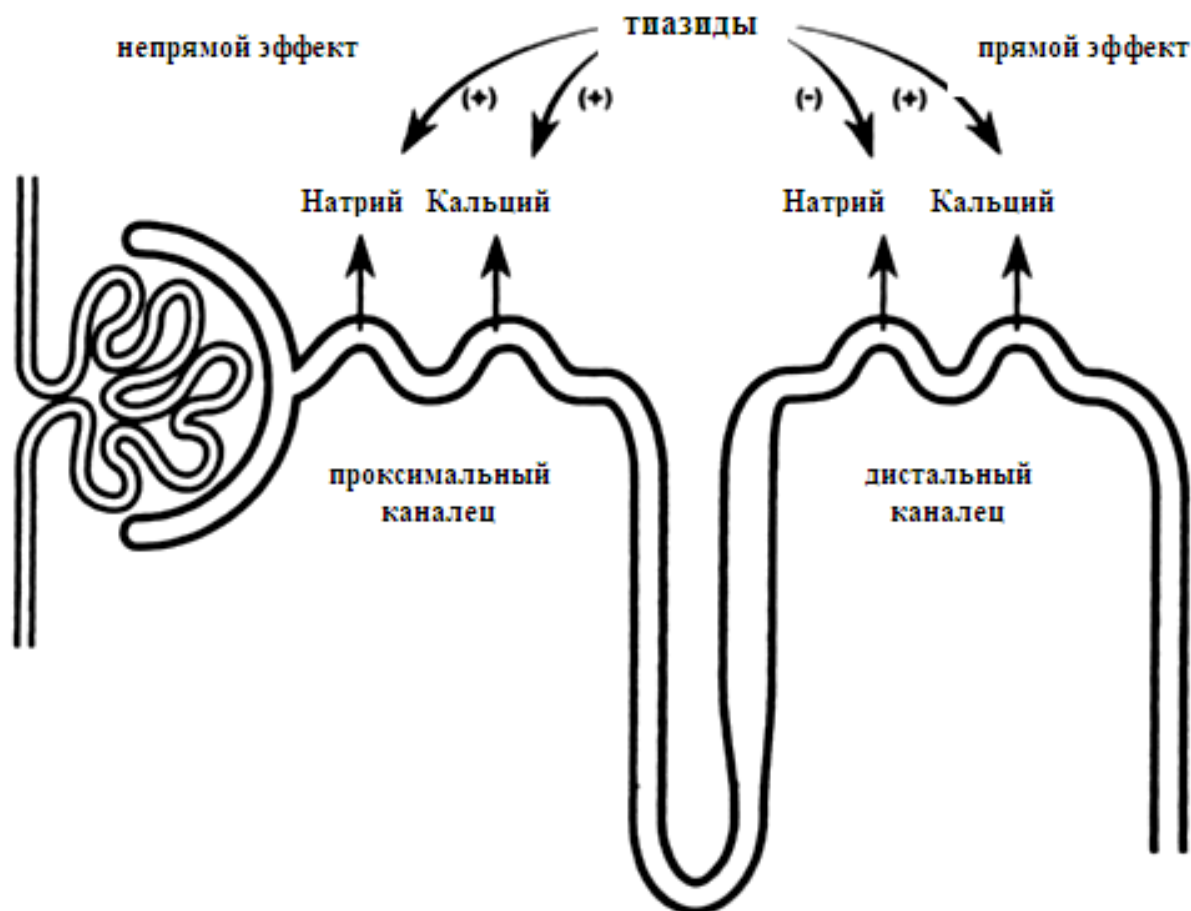


Рисунок 20. Механизм действия тиазидов на почечные кальцы.

Снижение уровня внутриклеточного натрия может усилить натрий-кальциевый обмен в базолатеральной мембране, а это способствует реабсорбции кальция. Применяют тиазиды при идиопатической гиперкальциурии. Необходимо помнить о возможности возникновения гипокалиемии, гиперурикемии. Критерий эффективности лечения - снижение или нормализация суточной экскреции кальция [7, 8, 9, 72, 86, 102, 118].

Аллопуринол

Для коррекции пуринового обмена применяют препарат, уменьшающий образование мочевой кислоты - Аллопуринол. Аллопуринол ингибирует фермент ксантиноксидазу. В организме этот фермент участвует в реакции превращения гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Применение ингибитора ксантиноксидазы позволяет уменьшить образование мочевой кислоты. Кроме того, Аллопуринол понижает содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, тем самым, предотвращая отложение ее в почках и тканях. На фоне приема Аллопуринола выделение мочевой кислоты уменьшается, а выделение предшественников мочевой кислоты, таких как гипоксантин и ксантин, повышается. Показаниями к применению препарата являются: гиперурикемия при подагре; уратный уролитиаз; другие виды уролитиаза в случае выявления гиперурикемии; заболевания, сопровождающиеся усиленным распадом нуклепротеидов. В группе больных с рецидивным кальций-оксалатным уролитиазом и с гиперурикемией также применяют Аллопуринол. Аллопуринол принимают внутрь после еды в дозе 100-300 мг/сут. Этот препарат необходимо назначать сразу после выявления тех или иных биохимических изменений. Эффективность лечения оценивается по снижению сывороточной концентрации и/или суточной концентрации почечной экскреции мочевой кислоты, а также по отсутствию рецидивов МКБ. Алло-

пуринол редко вызывает побочные эффекты (тошнота, рвота, стоматит, астения, тромбоцитопения, агранулоцитоз и др.) [7, 8, 102].

Цитратные смеси

Цитрат калия снижает насыщение мочи солями кальция, связывая кальций и уменьшая концентрацию ионов кальция. Благодаря ощелачивающему эффекту он повышает диссоциацию мочевой кислоты, снижая количество труднорастворимой недиссоциированной кислоты, и уменьшает склонность к образованию камней. Ощелачивающий эффект цитрата связан с фильтрацией его в проксимальном канальце. При физиологических значениях рН мочи цитрат может находиться в виде двух или трехвалентных ионов. Реабсорбции в проксимальном канальце подвергается преимущественно бивалентная форма и повышение рН в просвете канальцев связано с преобразованием бивалентной формы в менее реабсорбируемую трехвалентную форму:



Цитратные смеси выпускаются в виде гранулированного порошка и шипучих таблеток в комплекте с индикаторной бумажкой и контрольным календарем. Они представляют собой буферную систему, в которую входят лимонная кислота и ее трехзамещенные соли - цитрат натрия и цитрат калия. Эта система вследствие гидролиза соли сильного основания и слабой кислоты определяет ощелачивающее действие данного препарата, создавая повышенную концентрацию ионов натрия и калия в моче. Необходимо помнить о возможности образования фосфатных и оксалатных камней на фоне приема цитратных смесей. Образование фосфатных камней связано с сильным ощелачиванием мочи (при повышении рН более 7,0), поэтому при рН более 7,0 дозу препарата необходимо уменьшить. Терапия цитратными смесями проводится в течение от 1 до 6 месяцев, при этом растворение камней мочевой кислоты происходит уже через 2-3 месяца. Критерием эффективности лечения и профилактики является повышение рН до 6,2-6,8 и литолиз конкрементов.

Снижение содержания кальция в моче в начальном периоде лечения цитратными смесями представляет многообещающее дополнительное преимущество этих препаратов. В предотвращении уролитиаза цитрат калия предпочтительнее цитрата натрия. При приеме цитратных смесей иногда встречаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как боли в эпигастрии, вздутие живота и диарея. [2, 66, 102, 116].

Препараты магния и витамина В6

Лечение препаратами магния является наиболее оптимальным лечением при гипероксалурии у пациентов с высоким уровнем рН и значительной экскрецией цитрата. Применение окиси магния связано с тем, что ионы магния связывают в моче до 40 % щавелевой кислоты. Оценка эффективности лечения основана на снижении или нормализации суточной почечной экскреции оксалатов.

Витамин В6 после всасывания активируется в пиридоксальфосфат при участии рибофлавиновых ферментов путем фосфорилирования. Витамин В6 - главный компонент ферментов переаминирования и дезаминирования аминокислот. При гиповитаминозе страдает обмен белков и наблюдается гипераминацидурия, оксалурия, вызванные нарушением обмена глиоксалевой кислоты и отрицательным азотным балансом. Витамин В6 по 0,02 г 3 раза в день применяют при гипероксалурии и кристаллурии оксалатов.

Бисфосфонаты

Перечень бисфосфонатов представлен в таблице 7.

Этидроновую кислоту ("Ксидифон") применяют при гиперкальциемии (особенно на фоне хронической почечной недостаточности (ХПН)), гипервитаминозе D, гиперпаратиреозе. Эффективность лечения составляет 60 %. Курс лечения необходимо проводить в течение 1 месяца. Препарат предотвращает кристаллообразование и рост кристаллов оксалата и фосфата кальция в моче, поддерживает ионы кальция в растворенном состоянии, уменьшает возможность образования нерастворимых соединений кальция с оксалатом, мукополисахаридами и фосфатами, предупреждая тем самым рецидивы образования камней. Экскретируется почками. Вводят в/в 7,5 мг/кг; предварительно растворив в 250 мл физраство-

ра. Внутрь - 20 мг/кг. Принимают в течение 2,5 - 3 месяцев каждые полгода. **Алендронат натрия ("Фосамакс")** по 1 таблетке (0,01) в сутки в течение 2 недель каждые полгода. Препараты **клодроновой кислоты ("Бонефос")** по 1-2 капсулы (0,4) 2 раза в сутки.

Спазмолитические препараты

Препараты этой группы применяют в качестве терапии, направленной на устранение приступа почечной колики. Спазмоанальгетики улучшают отхождение мелких конкрементов, уменьшают отек тканей при длительном стоянии конкремента. Учитывая, что воспалительные изменения обычно сопровождаются болью и лихорадкой, целесообразно в ряде случаев комбинировать спазмолитики с нестероидными противовоспалительными препаратами.

Миотропные спазмолитики уменьшают мышечный тонус путем ингибирования фермента фосфодиэстеразы, превращающего циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Это приводит к снижению поступления в клетку ионизированного кальция за счет увеличения внутриклеточного цАМФ. Дротаверин или Но-шпа селективно блокируют фосфодиэстеразу четвертого типа (ФДЭ IV), которая содержится в гладкомышечных клетках мочевых путей, вследствие чего повышается концентрация цАМФ. Повышение концентрации цАМФ связано с релаксацией мускулатуры, уменьшением отека и воспаления, в патогенезе которых принимает участие ФДЭ IV [30].

К **нейтропным спазмолитикам** относятся М-холиноблокаторы - атропин, скополамин, метацин. У больных МКБ нейротропные спазмолитики применяют редко ввиду выраженных их побочных эффектов и низкой спазмолитической активности.

альфа-адреноблокаторы

Для стимуляции самостоятельного отхождения камней нижней трети мочеочника, а также после дистанционной уретеролитотрипсии и дистанционной цистолитотрипсии доказано эффективное использование альфа-адреноблокатора тамсулозина (Омник). Омник избирательно и конкурентно блокируют постсинаптические альфа-1A-адренорецепторы, находящиеся в гладкой мускулатуре предстательной железы, мочевом пузыре, простатической части уретры, а также альфа-1D-адренорецепторы, преимущественно находящиеся в детрузоре. Это приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря, простатической части уретры и улучшению функции детрузора, что в конечном итоге и способствует отхождению камня. На практике доказана эффективность использования Омника при камнях в нижней трети мочеочника. Применяют препарат по 0,4 мг 1 раз в сутки.

Антибактериальные препараты

Показанием к применению антибактериальной и противовоспалительной терапии является наличие острого или хронического калькулезного пиелонефрита.

Антибактериальное лечение показано больным со струвитными камнями. Это связано с тем, что камни из смешанной фосфорнокислой соли магния и аммония (струвита) образуются вследствие инфекции, вызванной микроорганизмами, продуцирующими уреазу. Помимо струвитных камней при камнях другой химической структуры может иметь место воспалительный процесс. При выявлении инфекционного процесса в мочевых путях назначают антибактериальное лечение в соответствии с результатами посева мочи, антибиотикограммы, клиренса эндогенного креатинина, нарушения функции печени. Эмпирический подбор антибиотиков следует признать адекватным лишь на начальном этапе терапии. Введение антибактериальных препаратов осуществляется в зависимости от тяжести заболевания пероральным или внутривенным путем. Нельзя назначать одновременно бактериостатические и бактерицидные антибиотики. Важным для антибактериального препарата является способность проникать и накапливаться в очаге воспаления в необходимых концентрациях. Назначать антибактериальный препарат можно только на фоне отсутствия нарушений оттока мочи, иначе может возникнуть бактерио-токсический шок, что связано с лизисом бактерий и выходом большого количества липополисахарида, являющегося ан-

тигеном, активирующим септические механизмы. Минимальный срок лечения антибактериальными препаратами составляет 7-14 дней.

Наиболее используемыми группами лекарственных препаратов при инфекциях мочевых путей являются фторхинолоны, цефалоспорины, аминогликозиды, карбапенемы.

Лечебный эффект **фторхинолонов** основан на блокировании ДНК-гиразы - фермента, участвующего в репликации ДНК бактериальной клетки. Они оказывают бактерицидный эффект в отношении многих бактерий, полирезистентных к антибиотикам. Эту группу препаратов применяют при инфекциях, вызванных аэробными бактериями, стафилококками, шигеллами, синегнойной палочкой. К фторхинолонам относятся препараты: цiproфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин. Ломефлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин выводятся с мочой в неизмененном виде.

Цефалоспорины имеют широкий спектр, высокую степень бактерицидности, относительно небольшую по сравнению с пенициллинами резистентность к бета-лактамазам. Механизм действия связан с подавлением синтеза пептидогликана клеточной стенки микроорганизма. В современных условиях применяют цефалоспорины 3 и 4 поколения. Цефалоспорины 3 поколения активны как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, при этом их спектр по сравнению с первым и вторым поколениями значительно расширен в сторону грамотрицательных бактерий. К цефалоспорином 3 поколения относятся препараты: цефтриаксон, цефтазидим и другие. Цефалоспорины 4 поколения (цефепим) обладают широким спектром действия в отношении различных грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе штаммов, резистентных к аминогликозидам или цефалоспорином 3 поколения.

Наиболее часто используемыми антибиотиками из группы **аминогликозидов** являются амикацин и гентамицин. Все антибиотики этой группы имеют широкий спектр действия. В относительно малых концентрациях они связывают 30S субъединицу рибосомы микробной клетки и останавливают синтез белка (вызывают бактериостаз), в больших - нарушают проницаемость и барьерные функции цитоплазматических мембран (бактерицидный эффект). Все аминогликозиды обладают характерными токсическими свойствами: нефро- и ототоксичностью.

Карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем) - антибиотики группы бета-лактамаз. Они имеют широкий спектр антимикробного действия, включающий грамположительные и грамотрицательные аэробы, анаэробы. Механизм их действия основан на связывании специфических -лактотропных белков клеточной стенки и торможении синтеза пептидогликана, что приводит к лизису бактерий. При длительном применении возможно возникновение псевдомембранозного энтероколита.

Монурал (фосфомицина трометамол) с успехом применяется при необходимости проведения каких-либо эндоурологических пособий больным с МКБ. Удобство применения этого препарата (3 г однократно) и длительность оказываемого действия (эффективные концентрации фосфомицина сохраняются в моче до 48 часов), а также его высокую активность по отношению к *E. Coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, и *Pseudomonas spp.* позволили нам с успехом применить этот препарат с целью антибиотикопрофилактики перед катеризацией мочеточников или установкой стентов. Показан Монурал пациентам со струвитными камнями перед проведением сеансов ДЛТ или выполнением нефролитолапаксии или контактного дробления камней в мочеточнике или мочевом пузыре

Растительные препараты

Канефрон Н - фитопрепарат, содержащий в равных количествах водно-спиртовой экстракт из травы Золототысячника (*Centaurei herba*), корня Любистока лекарственного (*Levisticum radix*) и листьев Розмарина (*Rosmarini folia*) с объемным содержанием этанола 16,0%-19,5%. Канефрон оказывает комплексное действие: диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, антиоксидантное и нефропротективное, уменьшает проницаемость капилляров, потенцирует эффекты антибиотиков. Терапевтические свойства Канефрона обусловлены входящими в его состав эфирными маслами (любисток, розмарин), фенол-

карбоновыми кислотами (розмарин, любисток, золототысячник), фталидами (любисток), горечами (золототысячник), аскорбиновой, пектиновой, лимонной и яблочной кислотами, витаминами. Как известно, основные признаки воспаления связывают с так называемыми медиаторами воспаления (брадикинин, простагландины, гистамин, серотонин и др.). Противовоспалительные свойства Канефрона обусловлены в основном антагонизмом розмариновой кислоты в отношении медиаторов воспаления. Механизм действия связан с блокированием неспецифической активации комплемента и липооксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов. Спазмолитический эффект обусловлен флавоноидной составляющей препарата. Канефрон увеличивает выделение мочевой кислоты и способствует поддержанию рН мочи в диапазоне 6,2 - 6,8, что является важным в лечении и профилактике уратного и кальций-оксалатного уролитиаза. Флавоноиды и розмариновая кислота могут связывать кальций и магний в хелатные комплексы, а наличие мочегонной составляющей позволяет быстро выводить их из организма. Ряд авторов рекомендует применять Канефрон для улучшения отхождения фрагментов конкрементов после ДЛТ. Препарат выпускается в виде капель и драже. Применяют препарат по 2 драже или по 50 капель 3 раза в сутки [3, 12].

Нами выявлена способность компонентов Канефрона подавлять патологическую кристаллизацию мочи у пациентов с МКБ *in vitro* и *in vivo*, что позволяет рекомендовать этот препарат к широкому назначению у данной категории больных. Препарат не является специфичным для определённого вида уролитиаза из-за его патогенетического механизма действия - подавления патологической кристаллизации. Назначение препарата показано как перед, так и после мероприятий по дистанционной или контактной литотрипсии и элиминации камня. Правильный подбор схем лечения, несомненно, снизит число рецидивов и необходимость выполнения повторных манипуляций по деструкции, а так же финансовые затраты при использовании высокотехнологичных лечебных мероприятий. Спазмолитическое и диуретическое действие препарата способствует самоотхождению мелких конкрементов и санации мочевыводящих путей.

Противовоспалительные препараты

Противовоспалительные препараты применяют вместе с антибиотиками для ликвидации очага воспаления при выявлении инфекции. Наиболее часто используемыми противовоспалительными средствами являются **нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** - диклоберл, нимесил, дексалгин, диклофенак, кеторолак и другие.

НПВП оказывают противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Препараты этой группы ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ), в результате чего блокируются реакции арахидонового цикла и нарушается синтез простагландинов, ответственных за экссудативную и пролиферативную стадию воспаления. Эта группа препаратов обладает рядом побочных реакций (раздражение желудочно-кишечного тракта, угнетение кроветворения, влияние на свертывающую систему крови, токсическое влияние на печень и почки). В связи с этим в настоящее время большой интерес представляют селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2). Представителем этой группы является Нимесил. Обладая хорошей биодоступностью и минимальным раздражающим действием на ЖКТ, Нимесил, ингибируя ЦОГ-2, подавляет синтез простагландинов в очаге воспаления, угнетает перекисное окисление липидов, не влияет на гемостаз и фагоцитоз.

Дексалгин (декскетопрофен в форме трометамола) также является препаратом из группы нестероидных противовоспалительных препаратов. Он обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Анальгезирующее действие наступает через 30 мин после приема препарата, его длительность составляет от 4 до 6 ч. Требуется особая осторожность при одновременном применении Дексалгина 25 с препаратами, снижающими свертываемость крови. Дексалгин 25 может вызвать снижение способности к концентрации внимания поэтому следует с осторожностью назначать препарат пациентам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Другие лекарственные средства

Д-пеницилламин. Если на фоне приема цитратных смесей в течение 1-6 месяцев и потребления большого количества жидкости цистиновые камни увеличиваются в размере (по данным контрольных исследований) - необходимо назначить Д-пеницилламин. Фармакологическое действие основано на том, что пеницилламин является комплексообразующим соединением, образующим хелатные комплексы с кальцием, железом и т.д. При взаимодействии с цистином образуется более растворимый цистеин. Суточная доза составляет - 1- 2 г, распределяется на 4 приема. Дозу подбирают индивидуально на основании показателей экскреции цистина с мочой. Одновременно назначают пиридоксин (пеницилламин является антагонистом пиридоксина). Прием препарата осуществляется на фоне постоянного УЗИ мочевых путей и контроля анализа крови. Однако этот препарат нельзя применять в качестве профилактического лечения из-за выраженных побочных эффектов.

Альфа-меркаптопропионилглицин обладает связывающей способностью, как и Д-пеницилламин, и препятствует образованию цистиновых камней. Главным преимуществом препарата является низкая токсичность. Лечение начинают с приема внутрь 100 мг 3 раза в сутки до максимальной дозы 800 мг/сут. Основная задача лечения сводится к снижению количества цистина в моче до 250 мг/сут и ниже.

Антиагреганты (дипиридамол), **препараты, улучшающие микроциркуляцию** (пентоксифиллин) применяют для улучшения реологических свойств крови и нормализации как почечного, так и общего кровотока. Механизм действия связан с ингибированием агрегации тромбоцитов и эритроцитов, уменьшением их способности к склеиванию и прилипанию (адгезии) к эндотелию кровеносных сосудов. Снижая поверхностное натяжение мембран эритроцитов, они облегчают их деформирование при прохождении через капилляры и улучшают "текучесть" крови. Препараты выпускаются в виде таблеток и растворов для в/в инфузий.

В последнее время произошла эволюция подходов к предотвращению образования камней. Метаболический профиль следует считать руководством к лечению и профилактике МКБ. Неселективная терапия недостаточно эффективна. Безуспешное применение препаратов у больных, не разделенных на категории по составу мочи, подтверждает правильность такого подхода. Следует учитывать, что у некоторых больных образование камней может быть обусловлено более чем одной аномалией. Для неселективной терапии цитрат калия представляет наибольший интерес, поскольку он показан при гипоцитратурии, гиперкальциурии, гиперурикурии и почечном канальцевом ацидозе. Единственным противопоказанием к применению цитрата калия может быть инфекция мочевых путей из-за его ощелачивающих свойств.

В заключение следует сказать, что первоначальным мотивом для больного к проведению профилактики рецидивов и является почечная колика. К сожалению, вместе с исчезновением симптомов исчезает и желание больного сотрудничать и соблюдать оптимальный диетический режим и принимать лекарства.

Гомеопатическое лечение МКБ

Среди нетрадиционных методов консервативной терапии особого внимания заслуживает гомеопатия.

Гомеопатия - это форма лекарственной регулирующей терапии, которая стимулирует и нормализует защитные силы самого организма. Основные методологические принципы гомеопатии:

Подобное лечится подобным - *Similia similibus curentur*, (принцип подобия) от греч. *homoios* - подобный, одинаковый; *pathos* - болезнь, что означает "подобный болезни".

Потенцирование и минимизация веществ с целью получения гомеопатических лекарств. Испытание препаратов на здоровых людях.

По современному определению гомеопатия - это область медицины, изучающая действие динамизированных веществ на организм здорового человека и использующая такие вещества для лечения больных исходя из правила подобия.

Гомеопатия как область медицинских знаний стоит ближе всего из других медицинских дисциплин, использующих медикаменты, к клинической медицине (аллопатии). Объединяют аллопатию (метод медикаментозного лечения в клинической медицине) и гомеопатию общеклинический подход к больному: понимание целостности организма, стремление уяснить сущность патологии; прогнозировать ее течение, оценить и использовать для терапии конституциональные свойства организма, наследственность, клинические проявления болезни.

В гомеопатии определяющими в оценке пациента и назначении лечения являются конституциональные свойства больного (которые коррегируются гомеопатическими средствами) и индивидуальные проявления болезни. В связи с этим нет четкой, характерной для аллопатии, связи между препаратами и определенной нозологией. В аллопатии патогенетический подход к лечению противопоставляется симптоматическому.

Как и в общепринятой фармакотерапии в гомеопатии следует избегать полипрагмазии. Количество рекомендуемых медикаментов должно быть минимальным. Выбор лекарства врач производит не по названию болезни, а на основании анализа совокупности психических и соматических симптомов. Закон подобия позволяет учитывать индивидуальную чувствительность.

Одна из важных особенностей гомеопатии состоит в том, что одно и то же гомеопатическое средство способно воздействовать на больных с самыми различными заболеваниями. С другой стороны, на один и тот же патологический процесс могут влиять различные средства, отличающиеся по химической структуре и близкие по токсико-динамике на уровне организма.

Гомеопатическое лечение может назначаться совместно с любым другим видом терапии и не имеет противопоказаний. Более того, сочетание гомеопатии с традиционными лекарствами очень часто может усилить их эффект, ускорив выздоровление.

Осложнения МКБ

Довольно часто МКБ осложняется острым или хроническим пиелонефритом, калькулезным уретерогидронефрозом (реже пионефрозом), нефрогенной артериальной гипертензией, острой и хронической почечной недостаточностью. Клинические аспекты этих заболеваний подробно изложены в соответствующих разделах урологии. Одним из наиболее выраженных и частых проявлений МКБ является почечная колика, наиболее характерным симптомом которой являются приступообразные боли в поясничной области.

Традиционное объяснение патогенеза почечной колики основывается на повышении интралюминарного давления в чашечно-лоханочной системе (ЧЛС) вследствие абструкции мочеточника. При этом появляется растяжение стенок ЧЛС и раздражение нервных окончаний в подслизистом слое. В ответ на это раздражение гладкие мышцы в стенке мочеточника сокращаются с целью протолкнуть камень. Если камень неподвижен и попытки протолкнуть его безуспешны, развивается спазм этих мышц. Длительное изотоническое сокращение ведет к повышению продукции молочной кислоты, которая раздражает медленный тип А и быстрый тип С волокон. Генерированные афферентные импульсы достигают ТХI-LI сегментов спинного мозга и соответствующих центров центральной нервной системы. Эта боль может иметь отраженную проекцию в соседние органы, имеющие общие источники иннервации (ЖКТ, мочеполовые органы). Вследствие абструкции и ишемии в почке образуются биологически активные субстанции, преимущественно простагландин E₂, простаглицлин, тромбоксан A₂, ангиотензин II и антидиуретический гормон. Эти субстанции обеспечивают вазоконстрикцию и воспаление. Примерно после одного часа односторонней абструкции мочеточника начинается снижение мочеточникового дав-

ления. Это защитная реакция обеспечивается снижением клубочковой фильтрации, венозной и лимфатической реабсорбцией мочи (пиеловенозные и пиелолимфатические рефлюксы). Направлена эта реакция против атрофии паренхимы почки.

Приступ болей возникает внезапно, обычно связан с физическим напряжением, ходьбой, тряской, обильным приемом жидкости. Боли появляются в пояснице с одной стороны, могут распространяться на соответствующую половину живота. Боли могут продолжаться в течение нескольких часов и даже дней, периодически обостряясь. Вслед за болями появляются тошнота, рвота, рефлекторная задержка стула, иногда поллакиурия. Количество мочи при этом изменяется в сторону олигоурии в связи с нарушением отхождения мочи от одной почки. Приступ почечной колики сопровождаются общие симптомы - слабость, головная боль, сухость во рту, озноб и др.

При объективном исследовании выявляется болезненность в соответствующем подреберье, напряжение мышц брюшного пресса в этой области, резко положительные симптомы поколачивания. Пальпация почки также резко болезненна.

При камне в мочеточнике клиническая картина может быть иной, что связано с положением камня. Боли могут локализоваться в подвздошной области, малом тазу, в половых органах и в промежности.

Приступ почечной колики может сопровождаться гипертермией, лейкоцитозом крови и ускорением СОЭ. В моче небольшое количество белка, единичные цилиндры, свежие эритроциты и соли. Почечная колика, вызванная мелким камнем, может заканчиваться его отхождением. При этом больные отмечают резкое прекращение болей, а в моче появляются неизменные эритроциты. Большой камень при почечной колике лишь изменяет свое положение, что определяет приступообразный характер болей. После острой боли также может появляться гематурия.

Дизурические явления ярко выражены при низком стоянии камня в мочеточнике и раздражении им стенки мочевого пузыря. При этом больные отмечают частые позывы на мочеиспускание.

Для диагностики почечной колики применяются различные методы: физикальный осмотр и определение симптоматики (таблица 12):

рентгеновские методы (обзорная и экскреторная урография);

ультразвуковое исследование;

компьютерная томография без контрастного усиления;

магнито-резонансная томография (рис.21.).



Рис. 21. Диагностические мероприятия при почечной колике [113].

Таблица 12. - Чувствительность и специфичность методов, используемых для диагностики почечной колики [113].

Необходима дифференциальная диагностика почечной колики с острым аппендицитом, острым холециститом, прободной язвой, острым панкреатитом, острой кишечной непроходимостью и внематочной беременностью. Помимо МКБ почечную колику могут вызывать и другие факторы, требующие дифференциальной диагностики (таблица 13).

Таблица 13. Причины почечной колики.

Лечение почечной колики включает консервативные мероприятия, а при их неэффективности прибегают к различным урологическим пособиям, позволяющим нормализовать уродинамику верхних мочевых путей. Консервативная терапия почечной колики начинается с использования тепловых процедур (грелка или горячая ванна) и применения внутрь или парентерально анальгетиков и спазмолитиков. Из препаратов для приема внутрь эффективным является Нимесил, при недостаточности эффекта прибегают к парентеральному введению препарата Диклоберл N 75. В одной ампуле раствора для инъекций (3 мл) содержится 75 мг диклофенак-натрия. Препарат является общепризнанным "золотым" стандартом противовоспалительной терапии. Современные фармацевтические технологии способствуют сохранению действующего вещества, т.к. ацетилцистеин, входящий в состав лекарственной формы предотвращает окисление действующего вещества, а маннитол улучшает рассасывание в месте инъекции, увеличивая скорость развития желаемого эф-

фекта. Препарат обратимо ингибирует синтез циклооксигеназы, нарушая синтез простагландинов в очаге воспаления. Он обладает мощной анальгетической и противовоспалительной активностью и характеризуется высокой эффективностью в сочетании с хорошей переносимостью.

Диклоберл N 75 в форме раствора для внутримышечных инъекций применяется обычно в самом начале лечения, однократно, в дозе 75 мг (1 ампула) или максимально 150 мг (2 ампулы) в сутки. В этой дозировке диклоберл применяют только взрослым и только в тех случаях, когда необходимо получить особенно быстрый терапевтический эффект. Длительность терапии обычно составляет 1-5 дней.

В случае недостаточного эффекта при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов применяют наркотические анальгетики - 1 мл 2 % промедола подкожно.

При неэффективности консервативной терапии в течение 1-2 часов показаны экстренные урологические мероприятия - установка стента, пункционная нефростомия, катетеризация мочеточника, а в крайних случаях - нефростомия или пиелостомия.

При камне в мочеточнике и неэффективности консервативной терапии его пытаются удалить эндоскопически через мочеточниковый катетер посредством петли Цейса или экстрактора Дормиа. При неудаче попытке - показана уретеролитотомия. В менее острых ситуациях возможна попытка применения дистанционной литотрипсии.

КАЛЬЦИЕВЫЕ КАМНИ

[Метаболизм кальция](#)

[Метаболизм паратгормона](#)

[Гиперпаратиреоз](#)

[Почечный канальцевый ацидоз](#)

Метаболизм кальция

[Абсорбтивная гиперкальциурия](#)

[Почечная гиперкальциурия](#)

[Резорбтивная гиперкальциурия](#)

[Идиопатическая гиперкальциурия](#)

[Гиперурикурическая гиперкальциурия](#)

Кальций (Ca), двухвалентный катион с атомным весом 40, преимущественно содержится в костях скелета в форме гидроксиапатита: $3[Ca(PO_4)_2]Ca(OH)_2$. В организме взрослого человека содержится примерно 1,200 г кальция, и только 5- 6 г вне костей. Обмен кальция и других минералов происходит между костями и внеклеточной жидкостью и подвергается гормональной регуляции: паратгормон, кальцитонин, паратгормон-зависимый протеин, кальцитриол или витамин D3 (Рис. 22.).

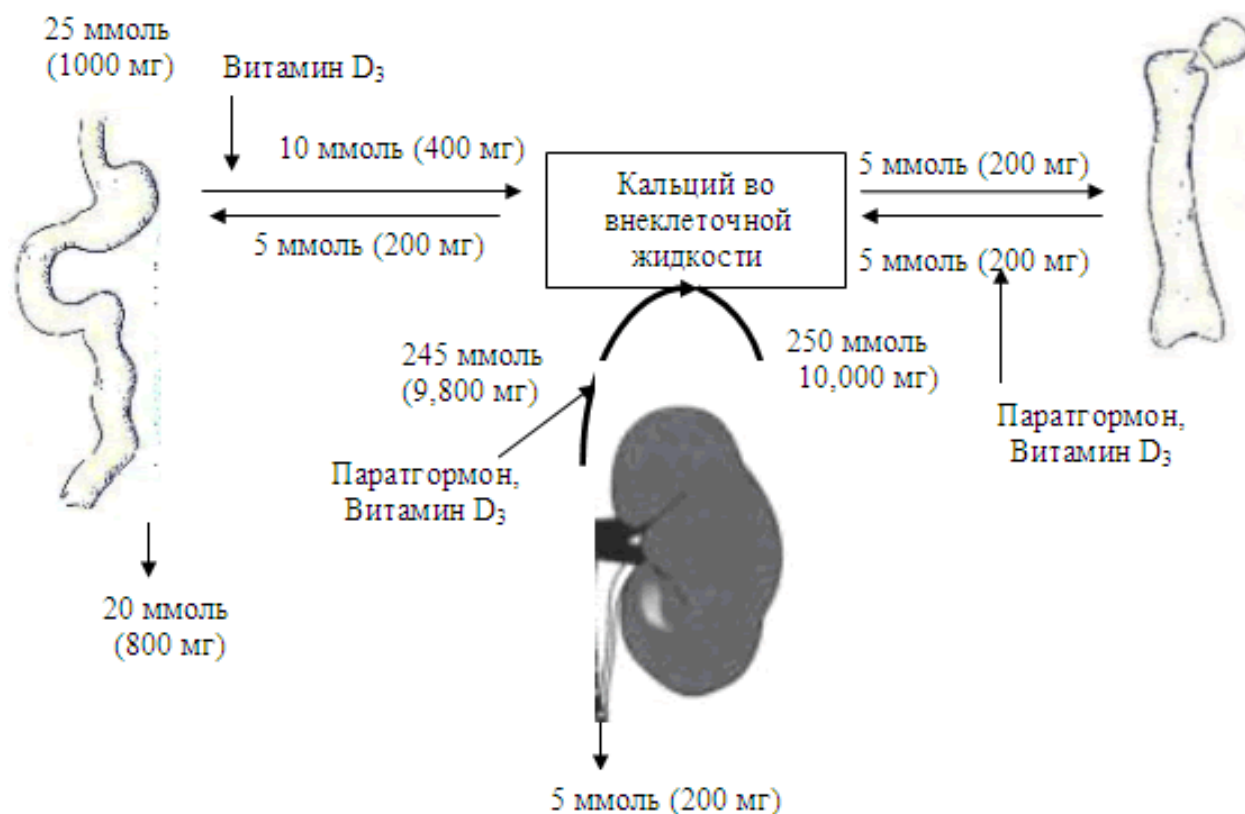


Рис. 22. Схема метаболизма кальция.

Более 80 % всех мочевых конкрементов содержат в своем составе кальций. Эти камни образуются вследствие повышенного уровня кальция в моче. Средний уровень потребления кальция составляет 500 - 1000 мг в сутки. Кальций всасывается преимущественно в 12-перстной кишке и начальных отделах тощей кишки под воздействием витамина D₃. Концентрация кальция в плазме примерно 1,5 ммоль/л. Примерно 250 ммоль кальция в день фильтруется при нормокальциемии у взрослых. Нормальная экскреция кальция с мочой составляет 4 ммоль/сут (1-2 % от профильтрованного), так же как и натрия. Паратгормон является основным регулятором кальциевого метаболизма, определяя взаимоотношения между профильтрованным кальцием и его экскрецией с мочой. Однако существуют и другие факторы (таблица 14), физиологические и патологические, которые влияют на канальцевую реабсорбцию кальция. Кальцитонин, секретируемый щитовидной железой, оказывает действие противоположное паратгормону [22].

Таблица 14. Факторы, участвующие в метаболизме кальция [20, 22, 119]

Рассматривая проблему кальциевого камнеобразования в целом все факторы риска представлены на рисунке 23.

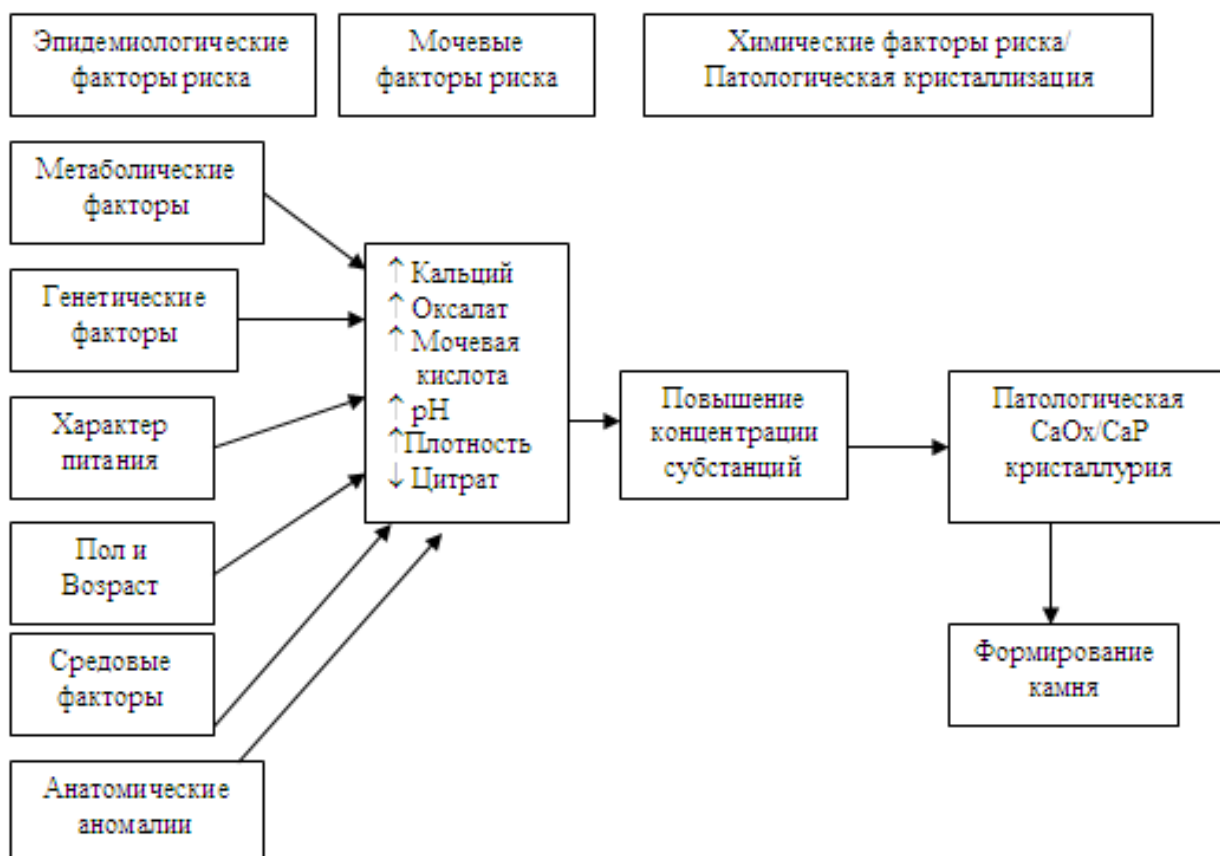
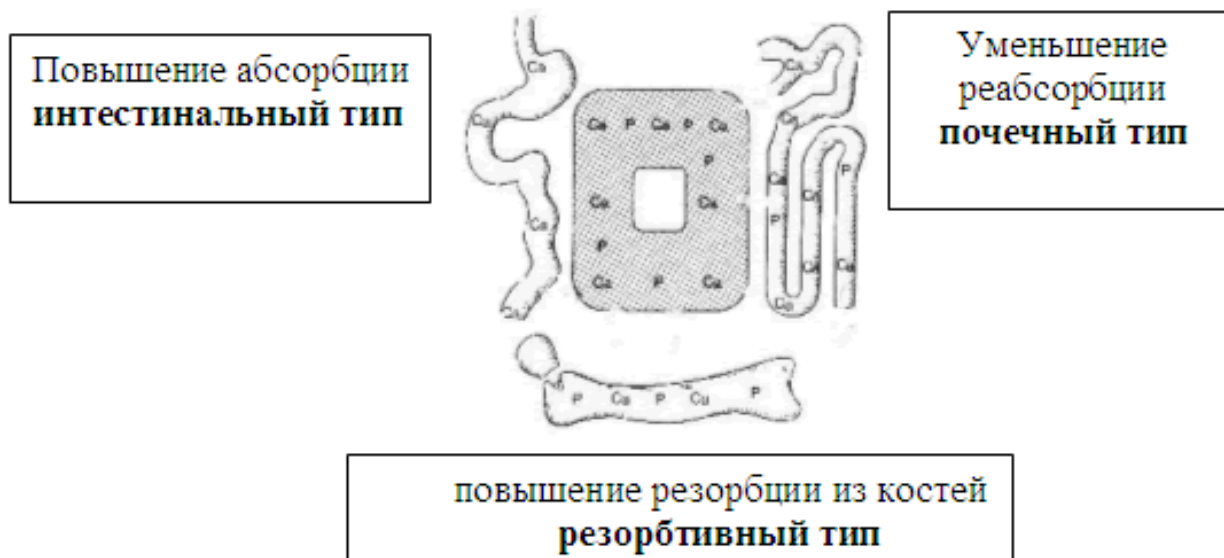


Рисунок 23. Факторы риска образования кальциевых камней.

Под гиперкальциемией понимают экскрецию кальция более 300 мг в сутки у мужчин и 250 мг в сутки у женщин (4 мг/кг/сут). Различают три типа гиперкальциемии (рис. 24.):



С целью уточнения формы гиперкальциемии применяется **тест с кальциевой нагрузкой**, суть которого заключается в ограничении приема кальция и исследовании мочи. После чего пациент принимает 1 г кальция глюконата и через 4 часа опять сдает мочу. В моче исследуются уровни кальция и креатинина, и рассчитывается их соотношение: кальций (ммоль/л) / креатинин (ммоль/л).

Абсорбтивная гиперкальциемия

Это наиболее частая метаболическая аномалия, которая обнаруживается у 50 - 60 % больных с камнями из кальция оксалата. Считается, что у этих пациентов имеется повреж-

дение интестинального ответа на витамин D, следствием чего является повышенная абсорбция кальция, повышение его уровня в сыворотке крови, снижение паратиреоидной функции и как результат повышение кальция, экскретируемого почками.

Абсорбтивная гиперкальциурия наблюдается при саркоидозе. Саркоидоз (болезнь Бенье-Бека-Шаумана) - доброкачественное системное заболевание, поражающее ретикуло-эндотелиальную систему с образованием эпителиоидно-клеточных гранулем. Этиологически важным фактором камнеобразования при саркоидозе является гиперкальциурия [27]. Пациенты с данным заболеванием формируют обычно камни, состоящие из оксалата и (или) фосфата кальция. Это связано: во-первых, с повышением чувствительности интестинального эпителия к 1,25-дигидрохоле-кальциферолу (витамин D), следствием которого является увеличение уровня абсорбции кальция, во-вторых, с системным поражением скелета, приводящим к резорбции кальция и фосфора из костей (рост активности остеокластов).

Почечная гиперкальциурия

Встречается примерно у 10 % пациентов с мочекаменной болезнью.

Первичной аномалией при этом является почечная потеря кальция. Это ведет к повышению паратгормона для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке крови. Всасывание кальция в кишечнике увеличивается вторично, вследствие повышения уровня витамина D, как результат повышения уровня паратгормона. Точная причина почечной утечки кальция неизвестна, однако очевидна несостоятельность дистальных канальцев регулировать уровень кальция (нарушение процессов реабсорбции).

Резорбтивная гиперкальциурия

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, влияя на активность остеокластов, приводит к растворению кристаллов гидроксиапатита с увеличением выхода кальция и фосфора в кровь. Кроме того, паратгормон уменьшает реабсорбцию фосфора почечными канальцами, приводя к фосфатурии, и усиливает интенсивность абсорбции кальция интестинальным эпителием. Различают первичный гиперпаратиреоз, причиной которого являются опухоли (аденома, карцинома) паращитовидных желез или их гиперплазия, вторичный гиперпаратиреоз, когда имеет место вторичная гиперплазия паращитовидных желез на фоне длительной гипокальциемии или гиперфосфатемии, и третичный гиперпаратиреоз, когда развивается аденома паращитовидных желез при длительно существующем вторичном гиперпаратиреозе. У 83,3 % больных с гиперпаратиреозом в лабораторных анализах диагностируется гиперкальциурия и у 23,4 %-гиперфосфатурия. Однако только 65 % пациентов с гиперпаратиреозом имеют камни в мочевых путях.

Другие наиболее значимые причины резорбтивной гиперкальциурии:

1. Переломы костей с длительной иммобилизацией. В данном случае гиперкальциурия связана с повышенной резорбцией кальция из костей за счет усиления активности остеобластов и остеокластов в зоне перелома. Кроме того, вынужденная гиподинамия приводит к уменьшению концентрации в крови молочной кислоты, что приводит к изменению минерального обмена с целью поддержания постоянства кислотно-основного состояния.

2. Болезнь Кушинга. Гиперпродукция минералокортикоидов приводит к резорбтивным процессам в кости (остеопороз) и увеличению мочевой экскреции кальция и магния [80].

3. Гипертиреоз. Гормон щитовидной железы (тироксин), оказывая непосредственное ренотропное действие, усиливает фильтрацию и уменьшает реабсорбцию воды. Повышенная продукция тироксина снижает всасывание ионов кальция эпителием кишечника. Развивающаяся гипокальциемия приводит к вторичному гиперпаратиреозу и усилению резорбции кальция из костной ткани.

4. Миеломная болезнь. Опухолевая, инвазирующая пролиферация плазмочитов приводит к деструкции кости с резорбцией кальция и фосфора и усилению их экскреции.

5. Метастатический рак (процессы аналогичные миеломной болезни).

6. Почечный канальцевый ацидоз (ПКА).

Идиопатическая гиперкальциурия

Кальциевый литиаз-гиперкальциурическое состояние без видимых причин встречается у 5 - 10 % людей, и у 50 % пациентов с кальциевым литиазом [78, 90, 124, 125].

Гиперурикурическая гиперкальциурия

Пациенты с гиперурикурией имеют повышенный риск формирования камней из кальция оксалата из-за повышенной кристаллизации кальция оксалата в присутствии мочевой кислоты. Среди всех пациентов с МКБ от 24 до 40 % встречается гиперурикурия. Причина гиперурикурии чаще всего - перегрузка пуринами с пищей, реже - эндогенная гиперпродукция мочевой кислоты.

Метаболизм паратгормона

Гормон паращитовидных желез или паратгормон (ПТГ) - 84 аминокислотный полипептид. Рутинный скрининг кальция в плазме может выявить пациентов, которым необходимо исследовать этот гормон, т.к. гиперпаратиреоз может протекать бессимптомно. Регуляция фосфорно-кальциевого обмена осуществляется вырабатываемым околощитовидными железами паратиреоидным гормоном, впервые открытым J.V. Collip (1925). Поступление, депонирование и выделение кальция и фосфора осуществляется по системе: кишечник - скелет - мочевой пузырь (Bowel - Bone - Bladder, система В-В-В).

Фосфорно-кальциевый гомеостаз регулируется в физиологических условиях тремя гормонами: ПТГ, D-гормоном и кальцитонином.

Кальцитонин (гормон С-клеток щитовидной железы) блокирует резорбцию костной ткани и снижает реабсорбцию кальция в почечных канальцах.

Витамин D является прогормоном. Он дополняет и усиливает действие паратгормона.

Главной функцией ПТГ является поддержание гомеостаза кальция. Кальций сыворотки (общий и особенно ионизированный) является основным регулятором секреции ПТГ (по принципу обратной связи). В высвобождении ПТГ важную роль играет и содержание магния. Повышение его уровня стимулирует секрецию ПТГ, и наоборот. Основными мишенями ПТГ являются почки и кости скелета. В костях ПТГ способствует росту остеокластов, что сопровождается растворением кристаллов гидроксиапатита с выделением в кровь кальция и фосфора. Это приводит к повышению выделения кальция с мочой. ПТГ, воздействуя на почки, вызывает уменьшение способности реабсорбировать фосфор, увеличивая фосфатурию. ПТГ увеличивает резорбцию кальция и снижает резорбцию фосфора в почках. Гиперкальциурия при этом состоянии есть результат повышения кальция в сыворотке и перегрузке почечной способности резорбировать профильтровавшийся кальций. Диагноз основывается на выявлении гиперкальциемии и повышении уровня паратгормона в сыворотке. Однако, пациентов с цифрами кальциемии, приближающимися к максимальной границе, также необходимо рассматривать, как подозрительных в плане гиперпаратиреоза.

Лечебная тактика при гиперпаратиреозе - паратиреоидэктомия. Успех данной операции в плане прекращения образования камней в почках - более 90 %. Симптомы обструкции или гиперкальциемия требуют немедленного лечения до выполнения паратиреоидэктомии.

Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз - заболевание, развитие которого связано с избыточной секрецией паратгормона и повышением вследствие этого содержания кальция в сыворотке крови. Гиперкальциемия, которая является одним из ведущих симптомов гиперпаратиреоза, встречается и при других заболеваниях.

Этиология и патогенез. Первичный гиперпаратиреоз обусловлен аденомой или гиперплазией и реже карциномой околощитовидных желез.

Первичный гиперпаратиреоз очень редко встречается в возрасте до 20 лет; около половины всех случаев заболевания приходится на возрастную группу от 40 до 60 лет, причем у женщин эта патология встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Клиническая картина. Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза, обусловленные гиперкальциемией вследствие гиперсекреции паратгормона, отличаются большим многообразием. Различают несколько клинических форм гиперпаратиреоза: костную, почечную, желудочно-кишечную (язва желудка, панкреатит, холецистит) и сердечно-сосудистую (артериальная гипертония).

Больные, страдающие гиперпаратиреозом, предъявляют жалобы на общую слабость, потерю аппетита, тошноту, рвоту, запоры, похудание, боли в костях (диффузные или по типу артралгий, иногда с деформацией пораженной кости), слабость мышц конечностей, особенно проксимальных отделов. Нередко присоединяются полидипсия и полиурия или изменения психики: депрессия, ухудшение памяти, судороги и даже коматозные состояния. Некоторые из этих симптомов связаны с повышением уровня кальция в крови, другие - с нарушением функции отдельных органов и систем вследствие отложения солей кальция или непосредственного влияния паратгормона.

Мышечная слабость обусловлена атрофией мышц, которая претерпевает обратное развитие в случае успешной терапии гиперпаратиреоза. В атрофические процессы вовлекаются большие группы мышц, и при электромиографических исследованиях выявляется снижение амплитуды потенциалов сокращения мышцы. Считается, что эти нарушения, так же как и психические расстройства, являются следствием гиперкальциемии.

Наиболее часто встречаются костная и почечная формы гиперпаратиреоза. Поражение костной системы - один из постоянных симптомов гиперпаратиреоза. Ранее считалось, что одним из наиболее частых поражений костной системы при гиперпаратиреозе является генерализованный фиброзно-кистозный остит, который выявляется более чем у 50 % больных. В последние годы в связи с более ранней диагностикой заболевания эти поражения костной ткани выявляются реже (10-15 %). Кисты и гигантоклеточные опухоли располагаются, как правило, в длинных трубчатых костях и выявляются при рентгенографии. Эти кисты также обнаруживаются в костях запястья, ребрах, костях таза. Гигантоклеточные опухоли на рентгенограммах имеют сетчатую структуру и характерный вид пчелиных сот. Иногда кисты или гигантоклеточные опухоли костей пальпируются как опухолевидные образования.

На рентгенограммах при этом отмечаются характерные изменения: эрозия внешней кортикальной поверхности, генерализованная деминерализация, локальные деструктивные процессы, часто кистозные. При гистологическом исследовании поражений костной ткани выявляют уменьшение числа трабекул, увеличение многоядерных остеокластов и замещение клеточных и костномозговых элементов компонентами фиброваскулярной ткани.

При гиперпаратиреозе чаще выявляется диффузная деминерализация костной ткани, которую очень трудно отличить от возрастного или постменопаузального остеопороза.

Почки вовлекаются в патологический процесс более чем в 60 % случаев гиперпаратиреоза, а иногда поражение почек может быть единственным его проявлением. Чаще это поражение протекает в виде мочекаменной болезни. В 13 - 15 % случаев заболевания обнаруживают одиночные камни, в 25-30 % случаев - множественные и в 30 - 32 % случаев - камни в обеих почках. В тех случаях, когда гиперпаратиреоз протекает в виде мочекаменной болезни, хирургическое удаление камня не приводит к выздоровлению, камень появляется в другой почке, а нередко и в оперированной. Камни почек при гиперпаратиреозе состоят из оксалата или фосфата кальция. Прогноз мочекаменной болезни после удаления аденомы окоштитовидной железы благоприятный.

Нефрокальциноз при гиперпаратиреозе встречается значительно реже, чем мочекаменная болезнь. При этом развивается кальцификация канальцев почек (эпителиального слоя, базальной мембраны и интерстициального слоя), которая обнаруживается рентгенографически. Лабораторные исследования выявляют снижение клубочковой фильтрации и функции проксимальных отделов почечных канальцев (аминоацидурия, глюкозурия и снижение концентрационной способности почек). Эти изменения вызваны диффузным нефрокальцинозом и воспалительными явлениями вследствие присоединения инфекции.

Вторичный гиперпаратиреоз является компенсаторной реакцией на длительную гипокальциемию, развивающуюся в результате нарушения процессов всасывания в кишечнике (синдром мальабсорбции), или при рахите, синдроме Фанкони и хронической почечной недостаточности. Явления гиперплазии развиваются во всех четырех окоштитовидных железах. Содержание кальция в сыворотке крови в норме или даже снижено (почти никогда не бывает повышено), тогда, как уровень неорганического фосфора может быть повышен (при почечной форме вторичного гиперпаратиреоза) или снижен (при кишечной форме). Клинически, вторичный гиперпаратиреоз, сопровождается симптомами и признаками основного заболевания. При гипокальциемии имеют место парестезии различной локализации и характерный спазм мышц кисти или стопы. Слабость мышц, особенно в проксимальных отделах конечностей, и изменения костной ткани (остеопороз, остеосклероз или фиброзно-кистозный остит). Хроническая почечная недостаточность сопровождается нарушением активности фермента I-гидроксилазы и недостаточным образованием 1,25(OH)2D3. Отсутствие последнего сказывается на процессах всасывания кальция в кишечнике.

При обследовании у таких больных выявляется гипокальциемия, гипофосфатемия, как правило, непочечного происхождения. Уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови повышен и почти всегда присутствует гиперхлоремический ацидоз как результат снижения реабсорбции бикарбонатов в канальцах почек вследствие избытка паратгормона и наличия гипокальциемии. Снижение содержания в сыворотке крови 1,25(OH)2D3 выявляется лишь при выраженной недостаточности витамина D.

При проведении гемодиализа у больных с хронической почечной недостаточностью развиваются тяжелая гипокальциемия вследствие постоянного вымывания солей кальция из организма, а также дистрофические изменения в костной ткани (остеопороз, остеодистрофия). В связи с постоянной гипокальциемией наблюдается повышенная секреция паратгормона, который усиливает изменения в костной ткани. При хроническом гемодиализе вторичный гиперпаратиреоз (генерализованная гиперплазия главных клеток окоштитовидных желез) быстро переходит в третичный гиперпаратиреоз, когда гиперплазия окоштитовидных желез трансформируется в аденому, избыточно секретирующую паратгормон. В этой стадии заболевания достаточно сложно провести дифференциальную диагностику первичного и третичного гиперпаратиреоза, так как клиническая картина, данные биохимического и рентгенологического исследований идентичны.

Общий анализ крови выявляет умеренно выраженную нормохромную анемию, небольшой лейкоцитоз и повышенную СОЭ.

Костные изменения и мочекаменную болезнь выявляют с помощью рентгенографии и денситометрии. Диагноз гиперпаратиреоза подтверждается определением содержания па-

паратормона в сыворотке крови и уровня цАМФ в моче. Эти два показателя наиболее достоверны и информативны. Длительное время для определения паратормона в сыворотке крови использовали радиоиммунологический метод, в котором была получена антисыворотка к аминотерминальному фрагменту паратормона, который обладает биологической активностью. В последние годы разработаны более чувствительные методы определения паратормона в крови: иммунорадиометрический (IRMA) и иммунохемилюминиметрический (ICMA). Наиболее чувствительный (более 90 %) - иммунохемилюминиметрический (без использования изотопов) метод, который авторы рекомендовали для рутинного определения паратормона в сыворотке крови.

Для дифференциальной диагностики гиперкальциемий применяется проба с тиазидовыми диуретиками и гидрокортизоном.

Проба с тиазидовыми диуретиками применяется для диагностики гиперпаратиреоза в случаях, когда уровень кальция в сыворотке крови находится на верхней границе нормы. Другие диуретические препараты (фуросемид, этакриновая кислота и ртутные диуретики) для этих целей использоваться не могут. При назначении 1 г и реже 2 г в день соответствующих диуретиков у больных гиперпаратиреозом уровень кальция в сыворотке крови поднимается выше 2,62 ммоль/л (10,5 мг/100 мл - верхняя граница нормы), в то время как у практически здоровых лиц он остается в пределах нормы. У некоторых практически здоровых лиц уровень кальция может превысить верхнюю границу нормы, однако его концентрация нормализуется в течение последующих дней, несмотря на продолжение приема диуретиков. У больных, страдающих гиперпаратиреозом, в течение всего этого периода будет отмечаться постоянная гиперкальциемия.

Проба с гидрокортизоном проводится для дифференциации гиперкальциемии, вызванной секрецией паратормона, от гиперкальциемии другой этиологии. Гидрокортизон назначают по 100 - 200 мг в сутки в течение 10 дней. У тех больных, у которых гиперкальциемия связана с избыточным приемом витамина D, саркоидозом, миеломной болезнью или метастазами злокачественных опухолей в кости, будет наблюдаться нормализация содержания кальция в сыворотке крови, тогда как при гиперпаратиреозе уровень кальция в крови остается повышенным.

Проба с ингибиторами синтеза простагландинов проводится для дифференциальной диагностики гиперкальциемии. Ацетилсалициловая кислота (2 - 4 г в день) или индометацин (75 мг - 150 мг в день) назначают в течение 7 дней. Нормализация содержания кальция в сыворотке крови после приема препаратов указывает на наличие вторичной гиперкальциемии вследствие метастазирования злокачественной опухоли в кости.

Выяснение природы гиперкальциемии и установление диагноза гиперпаратиреоза должны проводиться комплексно, включая исследования с целью подтверждения наличия аденомы железы: ангиография, сканирование с ⁷⁵Se (селенометионин), термография, селективная катетеризация вен и определение содержания паратормона в оттекающей от железы крови, компьютерная томография. В последние годы для определения локализации аденомы околощитовидных желез применяется сканирование с ^{99m}Tc. Компьютерная томография позволяет выявить аденомы околощитовидных желез размером 2 - 3 см. Это одна из высокоинформативных неинвазивных методик обнаружения аденомы железы.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Диагноз гиперпаратиреоза базируется на данных анамнеза, жалобах больных, клинической картине (пептическая язва желудка, мочекаменная болезнь, панкреатит, хондрокальциноз, костные изменения - остеопороз, кисты костей) и результатах лабораторного исследования.

Постоянным признаком гиперпаратиреоза является гиперкальциемия; гипофосфатемия менее постоянна, чем повышение кальция в сыворотке крови. Содержание щелочной фосфатазы в сыворотке крови увеличено. Менее постоянна гипомagneзиемия. Содержание хлоридов в сыворотке крови выше 102 ммоль/л характерно для первичного гиперпаратиреоза, тогда как при других видах гиперкальциемии их уровень ниже 102 ммоль/л. Наряду с повышением уровня хлоридов в крови определяется снижение количества бикарбонатов

(гиперхлоремический ацидоз). Отношение концентрации хлоридов в крови и фосфатов составляет выше 33:1. Наряду с этим определяется повышение экскреции кальция, фосфора и гидроксипролина с мочой.

Лечение. В остром периоде заболевания все мероприятия направлены на борьбу с гиперкальциемией, в развитии и поддержании которой участвуют 3 компонента: избыточное высвобождение кальция из костной системы, повышение абсорбции его в желудочно-кишечном тракте и недостаточная экскреция с мочой. Лечебные мероприятия направлены в первую очередь на повышение экскреции кальция и натрия с мочой, что достигается назначением фуросемида или этакриновой кислоты. В связи с тем, что у таких больных имеется выраженная дегидратация вследствие частой рвоты, необходима внутривенная инфузия изотонического раствора хлорида натрия. Восстановление внеклеточного водного объема до нормы, как правило, повышает экскрецию кальция с мочой до 300 мг/сут. Не только регидратация, но и повышение экскреции натрия с мочой усиливает экскрецию кальция. Комплексное применение диуретиков, регидратации и хлорида натрия позволяет увеличить выделение кальция с мочой до 500 - 800 мг/сут.

Форсированный диурез считается одним из наиболее эффективных методов лечения гиперкальциемии. В первые 2-3 ч внутривенно вводят 3 л изотонического раствора хлорида натрия, а затем 100 мг фуросемида каждые 2 ч или 40 мг этакриновой кислоты. В дальнейшем инфузия проводится с меньшей скоростью (суточная доза до 8-10 л). Каждые 2 ч прием мочегонных препаратов повторяют под контролем адекватности диуреза и лабораторных данных (выявление и коррекция гипокалиемии, гипернатриемии, гипомагниемии и центрального венозного давления). При форсированном диурезе удается увеличить выделение кальция с мочой до 1000 мг в сутки и снизить содержание кальция в сыворотке крови на 0,25 - 0,5 ммоль/л (1-2 мг/100 мл).

Применяется также внутривенная инфузия раствора сульфата натрия или цитрата натрия, которые снижают содержание кальция в крови путем образования сульфата или цитрата кальция, которые выводятся почками.

Фосфаты (Na_2HPO_4 и KH_2PO_4) при внутривенном введении способны быстро снижать содержание кальция в сыворотке крови путем его связывания с образованием фосфата кальция. Фосфаты вводят в виде 0,1 М фосфатного буфера (500 мл) путем внутривенной медленной инфузии, что позволяет в течение 6-8 ч доставить в организм 1,5 г фосфатов. Под влиянием такой инфузии уровень кальция в сыворотке крови может снизиться на 0,5 - 1,75 ммоль/100 мл. Кроме того, фосфаты можно назначить внутрь в таблетках (суточная доза 3 - 4 г). Гиперфосфатемия приводит к внутрисосудистому образованию преципитатов коллоидного фосфата кальция, который захватывается ретикулоэндотелиальной тканью и затем медленно высвобождается в кровяное русло. Это может сопровождаться появлением метастатических кальцификатов. Внутривенное введение фосфатов может вызвать гипотонию и острую почечную недостаточность. В некоторых случаях особую опасность представляют массивные кальцификаты легких и миокарда, возникновение которых в процессе фосфатной терапии может привести к смерти больного. Поэтому внутривенную инфузию фосфатов следует производить под контролем уровня мочевины, фосфора и других электролитов сыворотки крови, не допуская содержания неорганического фосфора в сыворотке крови выше 1,71-1,74 ммоль/л (5,3-5,4 мг/100 мл). После внутривенной инфузии фосфатов уровень неорганического фосфора нормализуется в течение 18 ч, а уровень кальция сохраняется нормальным или на верхней границе нормы в течение 2-4 дней.

В последние годы для терапии гиперкальциемии и в качестве антирезорбтивной терапии применяются бисфосфонаты, которые являются синтетическими аналогами эндогенного пирофосфата. В костной ткани они связываются с кристаллами гидроапатита и угнетают их диссоциацию. Кроме того, они ингибируют активность остеокластов и тем самым тормозят резорбцию костной ткани. На фоне приема клодроната снижается уровень кальция в сыворотке крови у большинства больных, страдающих первичным гиперпаратире-

озом, причем содержание неорганического фосфора в сыворотке крови остается в пределах нормальных величин [73].

В терапии гиперкальциемии определенное место отводится митрамицину - антибиотику цитотоксического действия, который при гиперкальциемическом кризе назначают внутривенно в дозе 25 мкг/кг. При хронической форме гиперкальциемии митрамицин применяется в дозе 10 - 12 мкг/кг 1-2 раза в неделю. Некоторые авторы рекомендуют митрамицин и кортикостероидные гормоны в качестве самостоятельного метода лечения только при хронической гиперкальциемии. Под влиянием митрамицина происходит снижение уровня кальция и фосфора в крови, уменьшение экскреции гидроксипролина с мочой. Это свидетельствует о прямом действии митрамицина на костную систему, а не путем снижения уровня паратгормона в сыворотке крови, который остается без изменений или даже повышается. Митрамицин токсичен и при его применении наблюдаются тромбоцитопения, некрозы ткани печени, а также протеинурия, указывающая на ухудшение функции почек. Токсические явления исчезают при отмене препарата.

Известно, что глюкокортикоиды увеличивают экскрецию кальция с мочой и уменьшают абсорбцию его в кишечнике. Поэтому терапия глюкокортикоидами входит в арсенал средств, применяемых при гиперкальциемии. Преднизолон назначают по 40 - 80 мг в день. Особенно эффективны глюкокортикоиды при лечении гиперкальциемии, развившейся в результате интоксикации витамином D или повышенной чувствительности к нему, что наблюдается при саркоидозе, миеломной болезни и лимфопролиферативных заболеваниях.

Выше указывалось, что массивные метастазы злокачественных опухолей в скелет довольно часто являются причиной гиперкальциемии и даже гиперкальциемического криза. Механизм гиперкальциемии при этом установлен (разрушается костная ткань и из нее в избытке высвобождаются соли кальция). Но и в этих случаях медиаторами деструктивного процесса являются паратгормон и остеокластактивирующий фактор, а, возможно, и какие-то еще не идентифицированные пептиды. Учитывая, что индометацин и ацетилсалициловая кислота обладают свойством блокировать синтез простагландинов, их можно применять в терапии гиперкальциемического криза. Обычно индометацин назначают по 25 мг каждые 6 ч, а ацетилсалициловую кислоту - в дозах, необходимых для поддержания ее концентрации в крови на уровне 20 - 30 мг/100 мл. Если причиной развития гиперкальциемии было повышение активности простагландинов, указанное лечение будет эффективным и приведет к нормализации кальциемии.

Кальцитонин уменьшает высвобождение и усиливает отложение кальция в костях, поэтому он также применяется для лечения гиперкальциемии. Влияние кальцитонина наиболее выражено при гиперкальциемии, связанной с интоксикацией витамином D, а также сочетающейся с тиротоксикозом или возникшей в результате иммобилизации. Однако кальцитонин менее эффективен, чем фосфаты или митрамицин. Он активен при внутривенном, внутримышечном или подкожном введении. Применяется как свиной, так и кальцитонин лососевых рыб. Последний - более активен и используется в сочетании с другими препаратами, снижающими содержание кальция.

Имеются сообщения об эффективном применении для лечения больных первичным гиперпаратиреозом циметидина (блокатора H₂ рецепторов), прием которого приводил к снижению уровня кальция и нормализации содержания паратгормона в сыворотке крови.

Выбор терапии зависит от степени выраженности гиперкальциемии. При умеренной гиперкальциемии (2,99 ммоль/л, или 12 мг/100 мл) обычно применяется гидратация изотоническим раствором хлорида натрия в сочетании с приемом небольших доз диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота). При гиперкальциемии свыше 3,74 ммоль/л (15 мг/100 мл) показаны форсированный диурез с помощью диуретиков, митрамицин или внутривенная инфузия фосфатов. Глюкокортикоиды и вещества, угнетающие синтез простагландинов (индометацин, ацетилсалициловая кислота), действие которых наступает медленно (даже через несколько дней), применяются в комплексе с другими, более активными пре-

паратами. Проведение диализа показано при гиперкальциемии, осложненной острой или хронической почечной недостаточностью.

Необходимо подчеркнуть, что эффективность перечисленных методов лечения варьирует в зависимости от патогенетической разновидности гиперкальциемии и от индивидуальной чувствительности больного к тому или другому препарату. Лечебная тактика должна проводиться с учетом динамики лабораторных показателей и скорости снижения гиперкальциемии.

Лечение первичного и третичного гиперпаратироза хирургическое. В этом случае симптоматическая терапия гиперкальциемии (форсированный диурез, инфузия фосфатов и др.) проводится до удаления аденомы. Во время и после операции необходимы постоянный контроль сердечной деятельности и регулярное определение уровня кальция в крови. Во время операции производят ревизию всех 4 околощитовидных желез; иногда встречаются добавочные железы. Если аденома не диагностирована, а гиперкальциемия держится на умеренных показателях, возможно проведение консервативной терапии с одновременным назначением диеты с низким содержанием кальция и повышенным потреблением жидкости. У женщин в период менопаузы наряду с этим показан прием эстрогенов для уменьшения остеопороза. В процессе проведения такой терапии осуществляются дополнительные исследования для выявления аденомы железы с использованием методов контрастной фронтальной шейной рентгенокимографии, ультразвуковой диагностики, термографии, ангиографии, селективной катетеризации вен щитовидной железы и др.

Эти методы, несомненно, улучшили результаты топической диагностики у больных, подвергающихся плановым операциям на околощитовидных железах. Для контрастирования околощитовидных желез во время операции применяется толуидиновый синий или менее токсичный метиленовый синий, дающий более заметное темно-серое окрашивание ткани желез. Ориентиром во время ревизии околощитовидных желез может служить увеличение диаметра нижней щитовидной артерии на стороне аденомы, а также наличие сосудистой ножки к добавочной или эктопированной аденоме.

При гиперплазии околощитовидных желез рекомендуется удалять две или три из 4-х околощитовидных желез или все 4 железы с последующей аутотрансплантацией паратиреоидной ткани. Аутотрансплантацию можно проводить в 2 этапа. Удаленные железы быстро замораживают, а затем необходимую часть железы пересаживают в мышцу предплечья.

Успешное удаление аденомы при гиперплазированных железах сопровождается нормализацией содержания кальция в сыворотке крови в течение первых 2 сут. В послеоперационном периоде возможно развитие гипокальциемии, поэтому необходимо иметь паратгормон для парентерального введения.

В случае успешного вмешательства послеоперационный период протекает, как правило, без осложнений. Необходимо 2 раза в сутки определять содержание кальция в крови; в случае его быстрого снижения рекомендуется прием препаратов кальция (глюконат кальция до 1 г в день). Проводится постоянный контроль ЭКГ. В некоторых случаях развивается рекальцификационная тетания, часто транзиторного характера, связанная с быстрым поглощением кальция костями скелета ("синдром голодных костей"). Уровень кальция в крови может снизиться на 1,50 ммоль/л (6 мг/100 мл) за 20-24 ч. Стойкое снижение концентрации кальция в крови ниже 1,25 ммоль/л (5 мг/100 мл) является признаком гипопаратиреоза, который требует соответствующего лечения.

Профилактика послеоперационной тетании заключается в назначении молочной диеты с высоким содержанием кальция и низким - фосфора, препаратов витамина D.

Почечный канальцевый ацидоз

[Проксимальный канальцевый ацидоз \(тип II\)](#)

[Дистальный канальцевый ацидоз \(тип I\)](#)

Недостаточность минералокортикоидов (тип IV) Ведение больных при почечном канальцевом ацидозе.

Почечный канальцевый ацидоз (ПКА) - это клиническое состояние, характеризующееся системным гиперхлоремическим ацидозом, связанным с нарушением ацидификации мочи. Существуют три типа заболевания: дистальный (тип I), проксимальный (тип II) ПКА и дефицит минералокортикоидов (тип IV). Предполагавшийся ранее в этой классификации III тип, как выяснилось, относится к типу I (Таблица 15) [49].

Ацидификация мочи в норме: Приблизительно 85 % профильтрованного бикарбоната реабсорбируются в проксимальных канальцах. У недоношенных детей и здоровых новорожденных реабсорбция транзитивно снижается, и бикарбонаты теряются уже тогда, когда их уровень в сыворотке превышает 20 - 22 ммоль/л. Реабсорбция бикарбонатов в проксимальных канальцах включает в себя секрецию ионов водорода и их просвет в обмен на ион натрия. Ион водорода связывается с профильтрованным ионом бикарбоната с образованием угольной кислоты, которая под влиянием карбоангидразы диссоциирует на углекислый газ и воду. Углекислый газ диффундирует в клетки проксимальных канальцев, в которых под влиянием карбоангидразы вновь превращается в угольную кислоту. Угольная кислота диссоциирует с образованием иона водорода, который вновь секретится для того, чтобы связать дополнительное количество бикарбоната с образованием ионов, проникающих в околоканальцевые капилляры. Остальные 15 % профильтрованного бикарбоната реабсорбируются в дистальных канальцах. В норме почки реабсорбируют весь профильтровавшийся бикарбонат, но это не делает мочу кислой. Ацидификация мочи происходит за счет секреции ионов водорода в дистальных канальцах (что отчасти зависит от минералокортикоидов) и секреции ионов аммония (при этом образуется ион аммония в кислой моче). В проксимальных канальцах ангиотензин II и адренергические катехоламины повышают уровень секреции ионов водорода. Допамин и паратгормон ингибируют уровень секреции ионов водорода.

Таблица 15 - Классификация почечного канальцевого ацидоза [49].

Примечание: А - альдостерон, R - ренин

Проксимальный канальцевый ацидоз (тип II)

Проксимальный ПКА связан со снижением реабсорбции в проксимальных канальцах бикарбоната, что предположительно обусловлено недостаточной продукцией карбоангидразы. Вместо реабсорбции 85 % профильтрованного бикарбоната проксимальные канальцы могут реабсорбировать лишь 60 %, в результате чего в дистальные канальцы поступает 40 % профильтрованного объема вместо обычных 15 %. Поскольку в дистальных канальцах максимально может реабсорбироваться только 15 % профильтрованного объема бикарбоната, до 25 % его теряется с мочой. Проксимальный ПКА обычно протекает тяжелее дистального, т.к. неспособность к реабсорбции бикарбоната в дистальных канальцах (что бывает редко) приводит к потере лишь 15 % профильтрованного бикарбоната. При его выведении с мочой уровень его в сыворотке снижается до порогового, при котором прекращается его экскреция с мочой. При этом уровне (15 - 18 ммоль/л) количество профильтрованного бикарбоната уменьшается до того, которое может быть полностью реабсорбировано в канальцах. Поскольку механизм ацидификации в дистальных канальцах остается интактным, моча может подкисляться (рН менее 5,5). Поток через дистальные канальцы большого количества бикарбоната стимулирует реабсорбцию натрия в обмен на калий, что приводит к гипокалиемии. Уменьшение внеклеточного объема жидкости (в результате потери бикарбоната натрия) стимулирует реабсорбцию хлора (в результате чего возникает гиперхлоремия) и секрецию альдостерона (что приводит к увеличению потерь калия).

Проксимальный ПКА (таблица 15) может протекать как изолированно, не сочетаясь с другими заболеваниями, так и в сочетании с другими аномалиями функции проксимальных канальцев.

Изолированный проксимальный ПКА может быть транзиторным или персистирующим, спорадическим или наследственным (обычно аутосомно-доминантный тип). Проксимальный канальцевый ацидоз встречается и как составная часть генерализованного нарушения проксимального канальцевого транспорта (синдром Фанкони), характеризующийся глюкозурией, фосфатурией, аминоацидурией и проксимальным ПКА. Первичная форма синдрома Фанкони, также не связанная с другими формами заболевания, может наследоваться по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу. Вторичный синдром Фанкони может развиваться при различных наследственных или приобретенных заболеваниях. Наследственные формы включают в себя перечисленные далее.

Цистинурия и цистиноз. Этот наследуемый по аутосомно-рецессивному типу дефект может определяться у детей первых 3 лет жизни (нефропатическая форма) и позднее (ювенильная форма). При нефропатической форме первоначальные клинические проявления заключаются в полиурии и полидипсии (нарушение концентрации), лихорадочном состоянии (дегидратация), задержке роста, рахите, у ребенка обычно белокурые волосы и светлая кожа (нарушение пигментации), он страдает фотофобией. Заболевание можно заподозрить при обнаружении кристаллов цистина в роговице при осмотре щелевой лампой, оно подтверждается по увеличению количества цистина в лейкоцитах. Накопление цистина в клетках почек приводит к прогрессирующему их повреждению с развитием терминальной почечной недостаточности к концу первого 10-летия жизни. Ювенильная форма заболевания проявляется позднее, она характеризуется теми же, но не столь тяжелыми проявлениями, хотя также может прогрессировать до развития почечной недостаточности.

Синдром Лоу. Этот синдром, сцепленный с X-хромосомой, сопровождается отставанием умственного развития, гипотензией, катарактой, глаукомой и генерализованной дисфункцией проксимальных канальцев. Лежащий в основе метаболический дефект не установлен.

Галактоземия. Почечные проявления заболевания обусловлены накоплением галактозы в проксимальных канальцах.

Врожденная непереносимость фруктозы. Это аутосомно-рецессивное заболевание, сопровождающееся дефицитом фруктозо-1-фосфат-альдозы, приводит к дисфункции проксимальных канальцев.

Тирозинемия. При наследственной форме тирозинемии часто развивается генерализованная дисфункция проксимальных канальцев.

Болезнь Вильсона. Клинические проявления этого аутосомно-рецессивного заболевания включают в себя проксимальную канальцевую дисфункцию.

Медуллярная губчатая почка. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, в то время как сходное с ним заболевание, ювенильный нефронофтиз, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Остается неясным, разные это заболевания или это - одно и то же заболевание с разными типами наследования. У детей чаще определяется рецессивный тип, у взрослых - доминантный тип. Важнейший патологоанатомический признак заключается в кистозе мозгового слоя. Поскольку кисты, как полагают, представляют собой расширение дистальных канальцев и собирательных трубок, часть из них может быть выявлены и в корковом слое. Прогрессирующее интерстициальное воспаление и фиброз приводят к склерозу клубочков, атрофии коркового слоя и почечной недостаточности. Степень поражения пирамид может быть различной. Лишь в исключительных случаях заболевание ограничивается 1 - 2 пирамидами. Диаметр кист равняется 1 - 3 мм, редко достигает 6 мм. Кисты локализуются исключительно в зоне пирамид, не затрагивая кортикальный слой и бертиниевы столбы почки. Кисты иногда сообщаются с собирательными канальцами, а иногда с чашечкой. В полости кист часто обнаруживаются конкременты.

У некоторых детей клинически заболевание не проявляется до тех пор, пока не разовьется терминальная почечная недостаточность. У других развивается дисфункция канальцев, например полиурия и полидипсия (нарушение концентрационной способности почек), потеря натрия и проксимальный ПКА. Моча может быть в пределах нормы или в ней определяются минимальные изменения.

Диагноз ставится большей частью на основании экскреторной урографии, реже - ретроградной пиелографии. Экскреторная урография хорошо выявляет заполненные контрастным веществом гроздеподобные кисты в области сосочков и пирамид (рис. 25, 26). Иногда на обзорном снимке могут быть видны тени конкрементов с характерной их локализацией в дистальных отделах пирамид и неправильными контурами. Рентгенологическая картина годами может оставаться неизменной.

Дифференциальный диагноз следует проводить со всеми заболеваниями, при которых наблюдаются поликистозные изменения в почечной паренхиме: поликистозными почками, мультилакулярной кистой, некротическим папиллитом, хроническим пиелонефритом и др.

Синдром Фанкони. К причинам приобретенного синдрома Фанкони относятся: воздействие канальцевых токсинов, таких как соли тяжелых металлов (свинец, ртуть, кадмий, уран), тетрациклин с истекшим сроком действия; состояния, сопровождающиеся протеинурией (миелома, нефротический синдром); интерстициальный нефрит.

Избыточная секреция паратгормона (первичный и вторичный гиперпаратиреоз, витамин D - дефицитный рахит) также может спровоцировать проксимальный ПКА (предположительно в результате ингибирования карбоангидразы).

Дистальный канальцевый ацидоз (тип I)

Патогенез дистального ПКА легче всего объяснить дефицитом секреции ионов водорода в дистальных канальцах и собирательных трубочках, хотя и другие механизмы могут участвовать в его развитии. При дистальном типе почечного канальцевого ацидоза нарушается способность дистальных канальцев секретировать ионы H^+ , что ведет к развитию вторичного метаболического ацидоза и выходу кальция карбоната ($CaCO_3$) из костей для компенсации. Развивается гиперкальциемия и гиперкальциурия. Дефицит секретируемых ионов водорода способствует уменьшению выработки угольной кислоты, а затем окиси углерода в просвете канальцев. С мочой обычно секретировается менее 5 % бикарбонатов от профильтрованного объема. Вследствие природы дефекта, несмотря на выраженный системный ацидоз pH мочи не может быть менее 5,4. Потеря бикарбоната натрия приводит к развитию гиперхлоремии и гипокалиемии. Гипокалиемия не столь выражена, как при проксимальном ПКА, т.к. теряется меньше бикарбоната. Может присоединиться нефрокальциноз.

Дистальный ПКА может быть изолированным, не связанным с другим заболеванием; сам по себе он может быть спорадическим или наследоваться по аутосомно-доминантному или рецессивному типу. Вторичный дистальный ПКА может развиваться при различных заболеваниях и интоксикации, при которых в процесс вовлекаются дистальные канальцы и собирательные протоки.

Наиболее вероятная причина нефрокальциноза при дистальном (I тип) ПКА - гиперкальциурия. **Вероятная причина ее - деструкция костной ткани с высвобождением карбоната кальция, который превращается в бикарбонат для компенсации ацидоза.**

Сниженный уровень цитрата (который связывается кальцием) лишь усиливает вероятность образования конкрементов.

Для диагностики ПКА I типа используется **тест с мониторингом pH мочи до и после приема хлорида аммония 0,1 г/кг веса однократно.**

Если не получено рН мочи ниже 6,0, следует думать о полном ПКА I типа, если не получено рН мочи ниже 5,4 - о неполном. Диагностические критерии ПКА представлены в таблице 16.

Таблица 16. Диагностика ПКА I типа.

Полный ПКА	Неполный ПКА
рН крови ↓	рН крови - норма
HCO_3^- ↓	HCO_3^- - норма
Cl (сыв) ↑	Cl (сыв) - норма
Ca (моча) ↑	Ca (моча) ↑
P (моча) ↑	P (моча) - норма
Цитрат (моча) ↓	Цитрат (моча) ↓

Страницы печатного издания: 103-104

Недостаточность минералокортикоидов (тип IV)

Эта форма ПКА обусловлена неадекватной продукцией альдостерона или снижением чувствительности дистальных канальцев к нему. Эффект недостаточности альдостерона приводит к тому, что нарушается формирование электрохимического градиента в мембране канальцевых клеток (с отрицательным электрическим потенциалом в просвете канальцев), что необходимо для успешной секреции ионов водорода. Экскреция ионов аммония также снижена. При отсутствии альдостеронопосредованной реабсорбции натрия развивается гиперкалиемия. Суммарный эффект проявляется гиперкалиемическим, гиперхлоремическим ацидозом. Системный ацидоз может обусловить кислую реакцию мочи (рН менее 5,5).

Почечный канальцевый ацидоз вследствие недостаточности минералокортикоидов иногда обусловлен патологией надпочечников (болезнь Аддисона, врожденная гиперплазия надпочечников, первичный гипoadостеронизм), при которой снижается выработка альдостерона. При этих заболеваниях функция почек не нарушена, часто происходит потеря натрия с мочой, а уровень ренина в плазме повышен. Гипоренинемический гипoadостеронизм представляет собой форму ПКА, которая может быть следствием болезни почек, ассоциированной с интерстициальным повреждением и нарушением юкстагломерулярного аппарата; он также может сопровождать гипертонию и ингибирование простагландинов. При этих состояниях уровень в плазме ренина, а следовательно, и альдостерона снижен; функция почек может быть нарушена. Редко IV тип ПКА бывает результатом того, что дистальные канальцы не чувствительны к альдостерону (псевдогипoadостеронизм); уровни альдостерона и ренина плазмы повышены, почечная функция обычно не изменена, и, как правило, теряются соли. У взрослых эта форма ПКА может сопровождать патологию мозгового слоя и почечную недостаточность.

Ведение больных при почечном канальцевом ацидозе.

Клинические проявления. У детей с изолированными формами проксимального или дистального ПКА часто отмечается отставание роста к концу первого года жизни. Нередки симптомы нарушения функции желудочно-кишечного тракта. При вторичном проксимальном или дистальном ПКА проявления или жалобы специфичны для основного заболевания. Минералокортикоидная недостаточность часто выявляется в качестве основы первичной патологии почек.

Дистальный ПКА осложняется гиперкальциурией, которая может приводить к нефрокальцинозу, нефролитиазу и деструкции паренхимы почек. Причины гиперкальциурии неизвестны. Вероятные механизмы включают в себя деструкцию костей с высвобождением

карбоната кальция (карбонат должен превратиться в бикарбонат для компенсации ацидоза) и сниженный уровень цитрата мочи (цитрат связывает кальций).

Диагноз. Перед диагностикой необходимо исключить другие причины системного ацидоза, такие как диарею, молочно-кислый ацидоз, сахарный диабет и почечную недостаточность. Биохимические изменения при проксимальном и дистальном ПКА заключаются в снижении сыровоточного уровня бикарбоната и калия на фоне гиперхлоремии. При ПКА, связанном с минералокортикоидной недостаточностью, системный ацидоз ассоциируется с гиперкалиемией.

Больных с подозрением на проксимальный или дистальный ПКА необходимо обследовать, определить у них рН мочи в первой утренней порции мочи при одновременном определении уровня электролитов в сыворотке. При выраженном системном ацидозе (уровень в сыворотке бикарбоната менее 16 ммоль/л) рН мочи менее 5,4 подтверждает диагноз проксимального ПКА, в то время как при дистальном ПКА рН мочи составляет 5,5 и более. У больного с умеренно выраженным ацидозом (уровень в сыворотке бикарбонатов 17 - 20 ммоль/л) может возникнуть необходимость в проведении нагрузочного теста с хлоридом аммония для дифференциальной диагностики этих двух типов. При стертых формах определяют фракционную экскрецию бикарбонатов после повышения в сыворотке уровня бикарбонатов до нормы путем их внутривенного введения. В тех случаях, когда выявлен проксимальный ПКА, необходимо исключить другие нарушения функции проксимальных канальцев (глюкозурия, фосфатурия, аминоацидурия). Если подтверждена форма ПКА, необходимо определить потенциально причинные факторы.

Прогноз. Изолированный проксимальный ПКА, несмотря на то, что первоначально протекает тяжелее дистального, может нивелироваться в течение первого десятилетия жизни. Изолированный дистальный ПКА предположительно протекает в течение всей жизни больного. В некоторых случаях может развиваться почечная недостаточность, однако прогноз благоприятен, если заболевание распознается и лечение начато до развития нефрокальциноза. Необходимо продолжительное введение щелочей и проведение мониторингового наблюдения в течение всей жизни больного.

Почечный канальцевый ацидоз на фоне недостаточности минералокортикоидов чаще всего обусловлен обструктивной уропатией и обычно купируется в течение 12 месяцев после коррекции обструкции. При других вторичных формах ПКА прогноз зависит от тяжести первичного заболевания.

Разработанные критерии диагностики всех видов ПКА диктуют необходимость выполнения этих тестов в клинике для назначения специфического лечения.

КАМНИ ИЗ КАЛЬЦИЯ ОКСАЛАТА

[Общие сведения](#)

[Обследование](#)

[Лечение](#)

[Метафилактика](#)

Общие сведения

Камни из Са-оксалата один из наиболее частых видов камней. Камни из Са-оксалата образуются вследствие мультифакторных нарушений (рис.27.). Индивидуальные особенности питания могут играть большую роль в формировании данного вида камней. Хронические нарушения, вызванные врожденными или приобретенными нарушениями метаболизма, очень часто являются факторами образования этих камней. У мужчин камни из Са-оксалата встречаются в 2 раза чаще, чем у женщин.

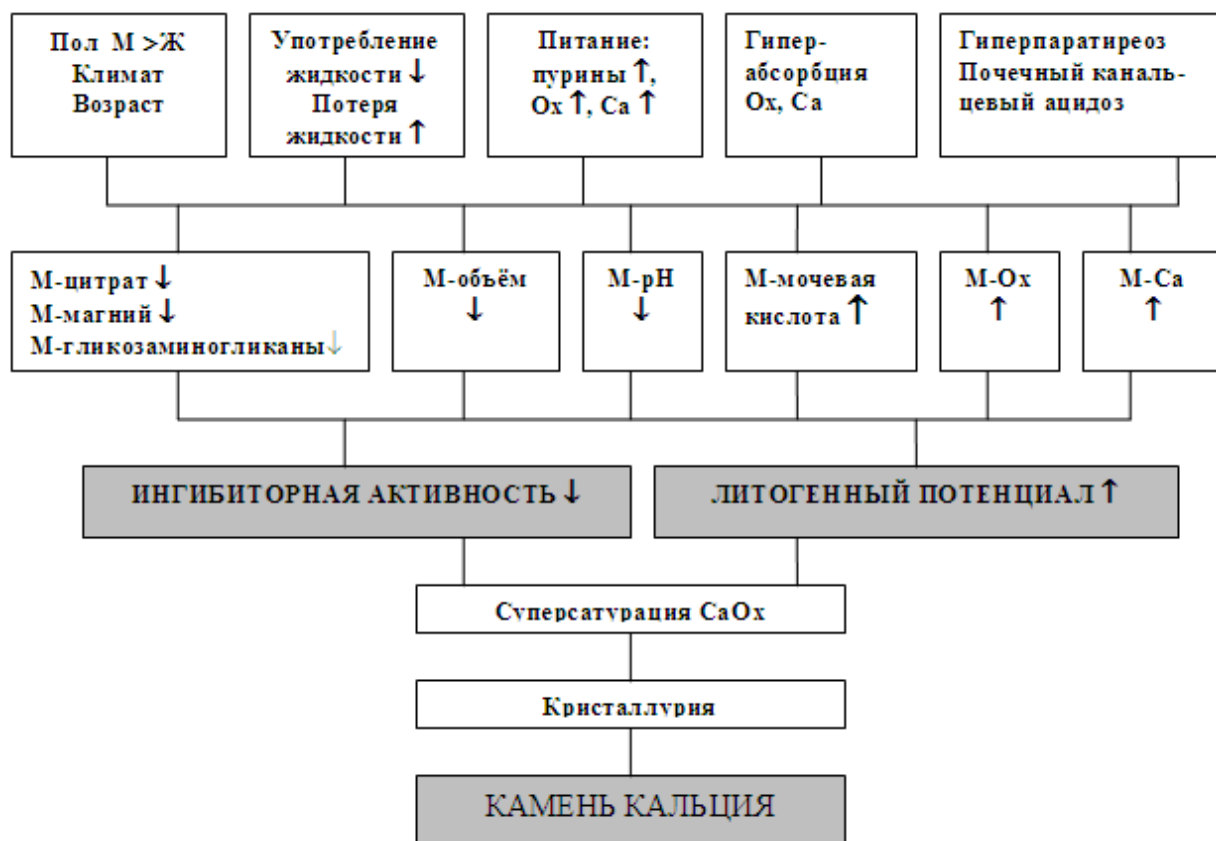


Рис.27. Этиопатогенетические механизмы формирования камней из кальция оксалата. (М- содержание в моче; Са - кальций; Ох - оксалат)

Люди в возрасте 30 - 50 лет чаще формируют данный тип камней. При данном виде литиаза зачастую имеют место недостаток физической активности, стрессы, расстройство метаболизма кальция, щавелевой и мочевой кислот.

Кальция оксалат встречается в двух различных формах. Вевеллит (Са-оксалат-моногидрат) - это компактное вещество коричневого или черного цвета формируется преимущественно при высокой концентрации щавелевой кислоты в моче. Однако, высокая концентрация кальция и магния приводит к формированию ведделита (Са-оксалат-дигидрат). Кристаллы ведделита светло-желтого цвета и в течение литотрипсии они разрушаются легче, чем камни из вевеллита. Камни из ведделита легко рецидивируют.

Оксаловая (щавелевая) кислота - сильная дикарболовая, органическая кислота с $pK_{a1}=1,27$ и $pK_{a2}=3,8$. При физиологических значениях pH эти формы образуют растворимые соли с натрием и калием, но нерастворимые с кальцием [92, 96]. У человека и животных оксалат так же, как и мочевая кислота является конечным метаболическим продуктом без физиологических функций.

Oxalobacter formigenes недавно идентифицированный непатогенный анаэробный микроорганизм класса бактерий колонизирующий желудочно-кишечный тракт у позвоночных, в том числе и человека. Эти бактерии проявляют симбиотические отношения с организмом хозяина путем регуляции абсорбции щавелевой кислоты в кишечнике и регулируют, таким образом, уровни оксалата в плазме и моче. У здоровых людей в норме определяется до 5×10^8 КОЕ/мл **O. formigenes** [31, 85]. Это количество бактерий **O. formigenes** способно утилизировать 0,5 - 1,0 г оксалата в сутки. Отсутствие этих бактерий или уменьшение их популяции способствует повышению доступности оксалата для абсорбции и повышению его концентрации в сыворотке крови и моче.

Примерно 80 - 1200 мг оксалата ежедневно поступает в организм с пищей при обычном питании, а если диета вегетарианская - 80 - 2000 мг в сутки. Около 10 % этого оксалата абсорбируется. В дополнение кишечной абсорбции оксалат так же образуется эндогенно, преимущественно из глиоксальной и аскорбиновой кислот со скоростью около 1 мг/час.

Баланс оксалата (рис.28) достигается благодаря почечной экскреции - 15 - 40 мг/день. Щавелевую кислоту сыворотки крови можно разделить на экзогенную, которая поступает в организм в результате абсорбции из ЖКТ (30 %) и эндогенную, которая является продуктом метаболизма (70 %). Эндогенный оксалат образуется двумя путями:

1. В результате метаболизма аскорбиновой кислоты (30 %).
2. В результате метаболизма глиоксаловой кислоты (40 %).

Ниже представлена схема метаболизма оксалата.

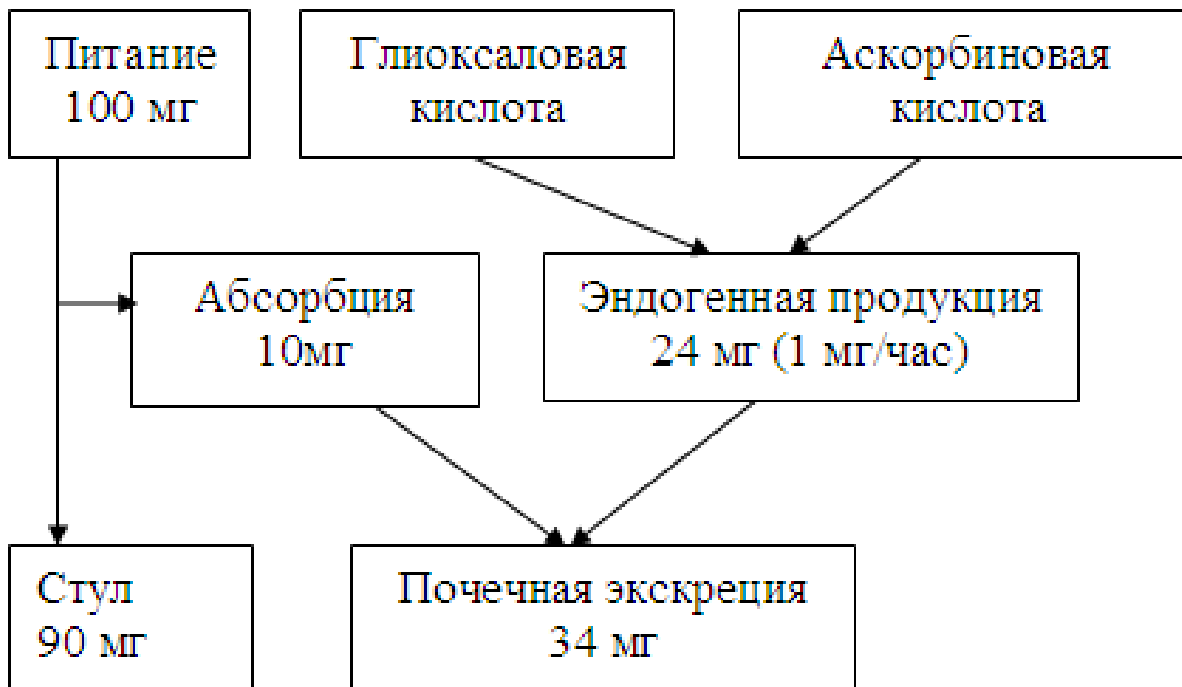


Рис. 28. Метаболизм щавелевой кислоты в организме человека.

Под гипероксалурией понимают повышенную экскрецию щавелевой кислоты с мочой (более 40 мг в сутки). При соединении аниона щавелевой кислоты с катионом кальция образуется плохо растворимая соль - оксалат кальция в виде моногидрата (вевеллит) или дигидрата (ведделлит). При нейтральной pH только 0,67 мг кальциевой соли щавелевой кислоты может быть растворено в 100 мл воды. Растворимость кальция оксалата практически не зависит от изменений pH мочи, поэтому суперсатурация этой солью важнейшее условие камнеобразования.

Щавелевая кислота содержится в различных продуктах питания. Наиболее богаты ею зеленые овощи, citrusовые, виноград, слива, шпинат, ревень, шоколад, чай, кофе, какао.

Виды гипероксалурии / гипероксалемии

1) Первичная оксалурия (увеличение продукции оксалата)

Тип 1

Тип 2

2) Предшествующая пищевая нагрузка оксалатом

Интоксикация этиленгликолем

Метоксифлюрановая анестезия

Повышение употребления ксилита с пищей

Дефицит пиридоксина

3) Повышение абсорбции оксалата

Кишечная гипероксалурия часто наблюдается у пациентов с синдромом мальабсорбции, при котором имеет место нарушение процессов всасывания из тонкой кишки пищевых веществ. Данный синдром развивается при различных заболеваниях ЖКТ: воспалительные процессы, энзимная недостаточность, расстройства моторики и кровоснабжения, дисбактериоз, обходные анастомозы. В нормальном кишечнике большинство оксалата связывается с кальцием и выводится в виде нерастворимых соединений. Увеличение в

просвете кишечника неабсорбирующихся жирных кислот (стеаторея) приводит к тому, что они связывают кальций и экскретируются в виде кальциевых комплексов. Таким образом, у этих пациентов оказывается недостаточно кальция, чтобы связать оксалат в кишечнике и абсорбция оксалата возрастает. Снижение всасывания кальция вызывает гипокальциемию, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу и гиперкальциурии - создаются условия для камнеобразования.

Кишечная гипероксалурия встречается как результат:

недостаточности образования кальций оксалатных комплексов в кишечнике в результате низкого содержания кальция из-за снижения употребления кальция с пищей или образования комплексов кальций + жирные кислоты у пациентов с гастроинтестинальными нарушениями;

повышения абсорбции щавелевой кислоты по неизвестным причинам;

употребления очень высоких доз аскорбиновой кислоты;

снижения популяции бактерий *Oxalobacter formigenes*.

Обследование

Лабораторная программа

Анамнез

Характерен образ жизни с низкой физической активностью и постоянными стрессовыми ситуациями. Патологическими факторами являются нарушения метаболизма кальция, оксалата и мочевой кислоты.

Визуализация

Камни из кальций оксалата являются рентгеноконтрастными. При ультразвуковом исследовании имеют характерный вид гиперэхогенного образования с характерной эхотенью.

Лабораторная программа

Исследование мочи

Возможны низкие значения pH мочи, характерные кристаллы в виде конвертов при исследовании мочевого осадка. Уровень оксалата повышен. При ПГ тип 1 - повышен уровень гликолата. При ПГ тип 2 - повышен уровень L-глицериновой кислоты [18].

Исследование сыворотки крови

Уровень кальция более 2,5 ммоль/л или нормальный.

Уровень мочевой кислоты более 380 мкмоль/л или нормальный.

При наличии ХПН - повышение креатинина и мочевины.

Исследование биоптата печени

При ПГ тип 1 - снижена активность глиоксилат аминотрансферазы. При ПГ тип 2 - снижена активность глиоксилатредуктазы / D-глицератдегидрогеназы [18].

Анализ камня

При анализе камня определяется кальций оксалат (ведделлит, вевеллит).

Лечение

Учитывая сложность нарушений, которые характерны для этого вида литиаза необходимо дифференцированно подходить к назначению схем лечения у этих пациентов. Повышение риска камнеобразования при данном виде МКБ выражается через активность продуктов (AP) и рассчитывается по формуле:

$$AP[CaOx]index = \frac{A \times Ca^{0,34} \times Ox}{Cit^{0,22} \times Mg^{0,12} \times V^{1,05}} \quad (2)$$

где,

Соответственно этому лечебные программы должны строиться с учетом повышения субстанций, находящихся в знаменателе и уменьшения в моче субстанций, находящихся в числителе данной формулы.

Удаление камней.

Са-оксалатные камни не могут быть растворены. Разрушение и элиминация камней - это метод предупреждения появления эпизодов почечной колики. Метафилактические меры показаны для предупреждения увеличения камней. Это особенно важно у пациентов с резидуальными фрагментами после современных процедур деструкции камня. Камни следует подвергать деструкции у пациентов при наличии симптомов болезни и осложнений, а также когда ожидается рост камня.

Медикаментозное лечение и диета.

Учитывая разнообразие сочетаний гипероксалурии с другими нарушениями разработаны различные схемы лечения с учётом этих нарушений.

Фактор риска - гиперкальциурия.

При сочетании гипероксалурии и гиперкальциурии необходимо обследование пациентов на предмет гиперпаратиреоза. В этой ситуации лечением выбора является паратироидэктомия. Успех от данной операции достигается более, чем у 90 % пациентов.

Предел уровня кальция в моче для начала лечения - 5 ммоль/сут. Если экскреция кальция не может быть снижена ниже 5 ммоль/сут путем диеты, следует назначать медикаментозное лечение в виде алкализации мочи.

Калия цитрат в дозе 9 - 12 г (27 - 36 ммоль цитрата) каждый день, причем 6 г (18 ммоль) цитрата следует назначать вечером. Препараты калия цитрата: калия цитрат, натрия-калия цитрат, калия-магния цитрат, уралит, блемарен, полицитра.

Натрия бикарбонат в дозе 4 и 5 г/день применяют у пациентов, устойчивых к проведению терапии цитратными смесями. Надо помнить, что натрий увеличивает гиперкальциурию.

Магний. Доза: 200 - 400 мг/день (8,25 - 16,5 ммоль/сут). Препараты: магния цитрат, магния оксид, магния гидроксид.

В случае, когда проведение терапии цитратными смесями невозможно, альтернативой является употребление продуктов питания с высоким содержанием клетчатки (злаки, пшеничные и ржаные отруби, яблоки и др.). Пищевые волокна, содержащиеся в этих продуктах, снижают абсорбцию кальция и оксалата в кишечнике. Учитывая, что поваренная 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 [41, 56, 59, 93, 95, 99].

Фактор риска - выраженная гиперкальциурия.

Уровень кальция в моче ≥ 8 ммоль/сут делает терапию гиперкальциурии обязательной.

Лечение тиазидами.

Тиазиды повышают реабсорбцию кальция в проксимальных и дистальных канальцах (рис. 20). Вследствие этого происходит снижение мочевого экскреции кальция. Противопоказания для назначения тиазидов: подагра, гипотензия, гипокалиемия, острый гломеруло-нефрит [7, 8, 9]. Побочные эффекты: гипотензия, гиперурикемия (назначать осторожно у пациентов с подагрой), снижение переносимости глюкозы (назначать осторожно у пациентов с сахарным диабетом), импотенция, гипоцитратурия, вследствие гипокалиемии.

Препараты: гипотиазид в дозе 25 - 50 мг/сут в течение 2,5-3 месяцев каждые полгода.

Альтернативой лечения тиазидами может быть лечение ортофосфатами и ингибиторами простагландина [65]. **Ортофосфаты** повышают экскрецию пирофосфата (ингибитор кристаллизации) и снижают экскрецию кальция. Назначается нейтральный ортофосфат калия по 1 грамму в 150 мл воды 3-4 раза/сутки. Он уменьшает продукцию 1,25-дигидрокси-кальциферола, что приводит к снижению всасывания кальция из кишечника.

Противопоказания: фосфатные камни, инфекция мочевого тракта, гипертензия, гастроинтестинальные болезни, гипернатриемия.

Побочные эффекты: Длительное применение ортофосфатов может вести к диарее или другим интестинальным нарушениям, а также может являться фактором риска образования фосфатных камней.

Ингибиторы синтеза простагландина: например, диклофенак натрия, в дозе 25 мг 3 раза в день может иметь эффект у пациентов с тяжелым рецидивным Са-оксалатным уролитиазом.

Факторы риска - гиперурикурия/гиперурикемия.

Почечная экскреция мочевой кислоты рассматривается как фактор риска образования Са-оксалатных камней. Повышение концентрации мочевой кислоты в моче ведет к снижению растворимости кальция оксалата и может ассоциироваться со снижением ингибиторной активности гликозаминогликанов. В случае, когда экскреция мочевой кислоты не может быть снижена ниже 4 ммоль/сут. при ограничении продуктов, богатых пуринами, следует проводить медикаментозную терапию [67].

Аллопуринол (Зилоприм) назначают в дозе 300 мг/день если уровень сывороточной мочевой кислоты более 380 мкмоль/л и уровень мочевой кислоты в моче более 4 ммоль/сут. Доза аллопуринола 100 мг/день назначается, если имеется повышение мочевой кислоты в моче более 4 ммоль/сут с нормальным уровнем сывороточной мочевой кислоты. Максимальная доза 800 мг/день. Детям до 6 лет назначают по 50 мг 3 раза в сутки, 6-10 лет по 100 мг 3 раза в сутки. В период проведения лечения больному показано обильное питье (диурез не менее 2 л). При ХПН дозы препарата следует коррегировать. Коррекция дозы и режима введения определяется функцией почек. Одна из основных функциональных характеристик почек - клубочковая (гломерулярная) фильтрация, которую можно оценить по клиренсу креатинина (КК).

Существуют различные способы определения КК исходя из концентрации креатинина в сыворотке крови. Разработаны специальные формулы, по которым с учетом массы тела, возраста и пола пациента можно рассчитать КК у взрослых пациентов.

Наиболее известными и фактически общепризнанными являются формулы Кокрофта и Голта [58]. Для расчета КК по формулам Кокрофта и Голта необходимо знать только один биохимический параметр - уровень креатинина в сыворотке крови, определение которого возможно в любой лаборатории. Поскольку в странах СНГ принято определять креатинин в мкмоль/л, приводим адаптированный для нашей страны вариант этих формул:

для мужчин:

$$КК = \frac{(140 - \text{возраст}) \times m}{C_{\text{кр. сыв}} \times 0,8}, \quad (3)$$

для женщин:

$$КК = \frac{(140 - \text{возраст}) \times m \times 0,85}{C_{\text{кр. сыв}} \times 0,8}, \quad (4)$$

где

возраст, лет;

- масса тела, кг;

- концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л;

Приведенные формулы применимы для пациентов с нормальной или сниженной массой тела. У пациентов с ожирением КК рассчитывается по тем же формулам, но вместо фактической массы тела используется должноствующая масса тела. В повседневной клинической практике во многих случаях для ориентировочной оценки уровня КК можно использовать данные, представленные в таблице 17.

В педиатрической практике для расчета КК используется другая формула - формула Шварца [111]:

для детей:

$$KK = \frac{L \times k}{C_{\text{креатинин}} \times 113}, \quad (5)$$

где

- длина тела, см;
- концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л;
- возрастной коэффициент пересчета:
 - 0,33 - недоношенные новорожденные в возрасте до 2 лет;
 - 0,45 - доношенные новорожденные в возрасте до 2 лет;
 - 0,55 - дети в возрасте 2-14 лет;
 - 0,55 - девочки старше 14 лет;
 - 0,70 - мальчики старше 14 лет

Таблица 17. Ориентировочное определение клиренса креатинина [32]

Фактор риска - гипоцитратурия.

Цитраты формируют растворимый комплекс с кальцием преимущественно при высоких цифрах рН мочи. В ситуации, когда имеется низкий уровень экскреции цитрата формируются кристаллы кальция оксалата. Особенно низкий уровень цитрата может наблюдаться в моче в течение ночи и ранним утром в результате нормальных циркадных ритмов. Одновременный низкий уровень рН способствует увеличению риска образования камней из кальция оксалата [35].

Когда нормальный уровень экскреции цитрата не может быть достигнут с помощью диеты (продукты растительного происхождения и щелочные напитки) показано проведение медикаментозного лечения цитратными смесями или натрия бикарбонатом (см. выше). Алкализующие цитратные смеси, содержащие в разных пропорциях цитрат натрия, цитрат калия, цитрат магния ("Блемарен" и др.), принимаются в индивидуально адаптированной дозе под контролем рН мочи в пределах 6,2 - 7,0 в течение 2,5 - 3 месяцев каждые полгода. Цитрат связывает в комплексные соединения кальций в моче, снижает сатурацию оксалата и фосфата кальция, мочевой кислоты, является ингибитором кристаллизации и агрегации.

Фактор риска - гипероксалурия.

1) Первичная гипероксалурия (тип 1 и тип 2):

Лечение этих пациентов должно проводиться в специализированных центрах, которые имеют опыт работы по лечению данного заболевания.

Терапевтические возможности:

назначение **пиридоксина** (витамин В6) в дозе 300 мг/день по крайней мере в течение года (при регулярном контроле щавелевой кислоты в моче). Если нет эффекта после года терапии, то лечение следует прекратить. Если эффективно, то следует поддерживать данную дозу или увеличить ее до 1 г/сутки.

Щелочной цитрат. Дозы для взрослых см. выше. Дозы для детей: 0,10 - 0,15 г/кг веса тела.

Употребление **кальция** должно быть на достаточном уровне (у детей 600 - 1000 мг/сут.) Высокие концентрации кальция в кишечнике способствуют связыванию оксалата и уменьшению его интестинальной гиперабсорбции [70, 100].

Назначение магния. Магний формирует растворимые комплексы с оксалатом и является терапевтической альтернативой цитратным смесям. Магниева соль аспарагиновой кислоты ("Панангин", "Аспаркам") по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 2,5 - 3 месяцев каждые полгода. Для детей: 6 мг (0,25 ммоль)/кг веса тела в день.

2) Вторичная гипероксалурия.

Вторичная гипероксалурия развивается вследствие диеты, богатой оксалатами или употребления веществ, которые метаболизируясь, превращаются в оксалат: аскорбиновая кислота (более 4 - 5 г в сутки), метоксилфлуран, этиленгликоль.

Терапевтические возможности:

назначение **кальция** (у пациентов с низкой экскрецией кальция: диета и минеральная вода, богатая кальцием или солями кальция). Препарат: кальций (в виде солей) в дозе 500 мг/сут или более (употреблять вместе с мясом). При проведении данного вида лечения необходим мониторинг кальция в моче.

Назначение **магния**. Препарат магния цитрат, магния оксид, магния гидроксид, магниевая соль аспарагиновой кислоты ("Панангин", "Аспаркам") в дозе 200 - 400 мг/день (8,25 - 16,5 ммоль/день) по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 2,5 - 3 месяцев каждые полгода.

Лечение **синдрома мальабсорбции** необходимо проводить совместно с гастроэнтерологами.

Метафилактика

Метафилактические мероприятия должны быть направлены на коррекцию метаболических нарушений, которые были подтверждены обнаруженными изменениями в моче или крови. Цель метафилактики - снижение риска рецидивирования образования камней.

Задачи метафилактики:

достаточное количество мочи: по крайней мере, 2,5 л мочи в сутки с плотностью мочи менее 1,010 г/л;

снижение экскреции литогенных субстанций: кальций менее 5 ммоль/сут, оксалат менее 0,5 ммоль/сут и мочевая кислота менее 4 ммоль/сут;

повышение экскреции ингибиторных субстанций: цитрат более 2,5 ммоль/сут, магний более 3 ммоль/сут;

рН мочи 6,5 - 7,0.

Общие мероприятия:

снижение массы тела;

Индекс Quetelet (масса(кг)/рост²(м²)) идеально применим у взрослых пациентов в возрасте от 25 до 65 лет. В 1998 г. ВОЗ издал уточненные таблицы по интерпретации индекса Quetelet: менее 18,5 - недостаточное питание; 18,5 - 24,9 - нормальное питание; 25,0 - 29,9 - повышенное питание; 30 и более - ожирение.

увеличение физической активности;

избегать избыточной потери жидкости (сауна, длительное пребывание на солнце и чрезмерные физические упражнения);

снижение стресса, сон достаточной продолжительности.

Диета:

Пациенты с Са-оксалатными камнями должны употреблять хорошо сбалансированное питание, в котором продукты из различных групп включены в общую диету. Получение кальция извне обеспечивается употреблением молока и молочных продуктов, которые являются наиболее важными продуктами питания, содержащими кальций.

У пациентов с повышенным уровнем щавелевой кислоты следует ограничивать продукты, богатые оксалатом (таблица 18).

Таблица 18 - Содержание оксалата в некоторых продуктах.

Рекомендуются следующие продукты:

мясо, птица, рыба в умеренном количестве, лучше - в отварном виде, в т. ч. вареные колбасы (молочные, диетические), сосиски, яйца в любой обработке, салаты из отварного мяса и рыбы;

молоко, кефир, творог, сметана (за исключением ситуаций с повышением уровня кальция в моче, при высоком рН мочи, при обострении пиелонефрита);

жиры: сливочные и растительные масла, несоленое свиное сало;

крупы: гречневая, овсяная, перловая, пшеничная, макаронные изделия, супы из них;

хлеб: пшеничный, ржаной, изделия из муки, особенно грубого помола с включением пшеничных отрубей;

овощи и фрукты: огурцы, капуста, горох, баклажаны, репа, тыква, чечевица, абрикосы, бананы;
супы, соусы;
холодные закуски из овощей, кабачковая и баклажанная икра;
компоты, кисели, муссы;
чай, некрепкий кофе с молоком, отвары из сухофруктов, шиповника, пшеничных отрубей, морсы, квас.

Исключить из рациона:

печень, почки, язык, мозги, соленую рыбу, студни и заливные на желатине, бобовые;
ограничить сыры, исключить соленые сыры;
щавель, шпинат, ревень, грибы, землянику, груши, крыжовник, фасоль, соленые овощи, ограничить свеклу (при обострении), относительно ограничивают морковь, лук, томаты; мясные, грибные и рыбные бульоны и соусы;
соленые закуски, копчености, консервы, икру, перец, горчицу, хрен;
шоколад, инжир; ограничить черную смородину, чернику, конфеты, варенье, кондитерские изделия;
какао, крепкий кофе;

Необходимости в строгом ограничении томатов, капусты и других овощей нет.

Учитывая, что повышение экскреции мочевой кислоты увеличивает риск образования оксалатных камней, целесообразно снизить потребление продуктов, богатых пуринами.

Употребление продуктов, богатых пищевой клетчаткой, которая является неметаболизирующейся частью растительных продуктов, способствует связыванию минералов в кишечнике, тем самым, снижая их абсорбцию. Это мероприятие особенно важно у пациентов с абсорбтивной гиперкальциурией [24, 94].

Учитывая, что образование камней из кальция оксалата является многофакторным процессом, увеличение диуреза на протяжении суток является наиболее важным метафилактическим мероприятием. Особенно это важно для пациентов, у которых исследование мочи не выявило никаких метаболических нарушений. Разведение мочи и снижение в ней концентрации солей обеспечивает диурез около 2 - 2,5 л мочи в сутки. В зависимости от напряженности физической активности и температуры окружающей среды количество выпиваемой жидкости должно варьировать между 2,5 - 3 л. Это количество жидкости должно быть распределено равномерно на протяжении дня. Очень хорошей привычкой является употребление дополнительного количества жидкости перед каждым актом мочеиспускания. Очень важно употреблять дополнительное количество жидкости перед сном для того, чтобы избежать высокого концентрирования мочи в течение периода сна. Щелочные напитки являются более предпочтительными, потому, что они повышают рН мочи и экскрецию лимонной кислоты. Для этой цели подходит минеральная вода, богатая гидрокарбонат ионом и умеренным содержанием кальция (по крайней мере, 1500 мг HCO₃⁻/л; максимум 200 мг кальция/л).

Напитки, которые не вызывают изменения мочи:

почечный чай;
фруктовый чай;
минеральная вода с низким содержанием минералов.

Напитки, которые следует ограничивать:

кофе и черный чай ограничивают по причине кофеин-зависимого повышения экскреции мочевой кислоты. Черный чай помимо этого содержит значимое количество фосфора и оксалата. Молоко ограничивается по причине содержания кальция, животного протеина и фосфатов. Допускается: кофе 2 чашки в сутки, черный чай - 2 чашки в сутки, молоко - 2 стакана в сутки;

напитки, содержащие сахар повышают экскрецию кальция;

алкогольные напитки повышают экскрецию мочевой кислоты и способствуют ацидификации мочи.

Лечение почечного канальцевого ацидоза.

Лечение полного ПКА следует проводить в специализированных центрах, которые имеют опыт лечения данного заболевания. Данное нарушение может быть подвергнуто только симптоматическому лечению. Несмотря на щелочную реакцию мочи необходимо корректировать метаболический ацидоз щелочным цитратом (калия цитрат в дозе 12 - 18 ммоль/сут, разделенной на 2 - 3 приема) или натрия бикарбонатом. В случае гипокалиемии необходимо контролировать уровень электролитов. Экскреция ионов водорода может быть урегулирована некоторыми диуретиками. Эти вопросы изложены в соответствующем разделе.

Кишечная гипероксалурия - терапевтические возможности:

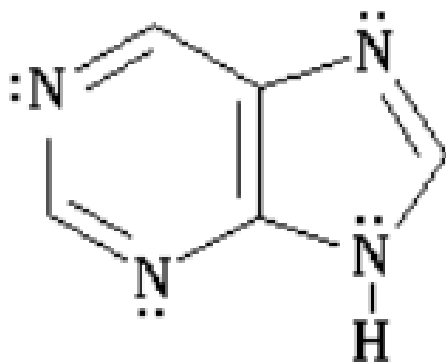
назначение кальция (у пациентов с низкой экскрецией кальция: диета и минеральная вода, богатая кальцием или солями кальция). Препарат: кальций (в виде солей) в дозе 500 мг/сут или более (употреблять вместе с мясом). При проведении данного вида лечения необходим мониторинг кальция в моче;

назначение магния. Препарат магния цитрат, магния оксид, магния гидроксид в дозе 200 - 400 мг/день (8,25 - 16,5 ммоль/день);

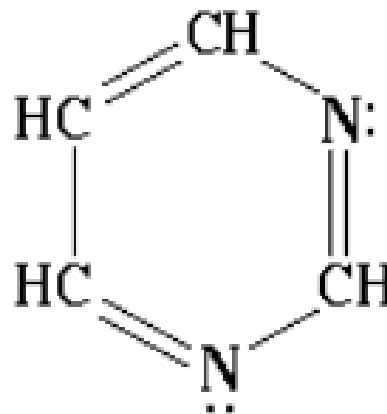
уменьшение употребления жиров, для предотвращения связывания их с кальцием в кишечнике и лечение синдрома мальабсорбции, при котором в кишечнике много невсосавшихся жирных кислот, которые так же связываются с кальцием.

КАМНИ ПРИ НАРУШЕНИИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Пурин $C_5H_4N_4$ - соединение, в молекуле которого сочетаются структуры шести- и пятичленного гетероциклов, содержащих по два атома азота. Пиримидин $C_4H_4N_2$ - шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота. Эти соединения являются основой пиримидиновых и пуриновых оснований, входящих в состав природных высокомолекулярных веществ - нуклеиновых кислот.



пурин



пиримидин

Пурины и пиримидины, необходимые компоненты в синтезе ДНК и РНК, требуются для:

1. сохранения и передачи генетической информации;
2. синтеза кофакторов и ферментных реакций;
3. участия в обмене углеводов и фосфолипидов.

Синтез пуриновых нуклеотидов начинается с фосфорибозилдифосфата. После замыкания кольца образуется ключевая молекула синтеза пуринов: инозин-5-монофосфат (ИМФ). Затем из ИМФ образуются другие пуриновые нуклеотиды - аденозинмонофосфат (АМФ) и гуанозинмонофосфат (ГМФ). В организме человека пурины распадаются до мочевой кислоты и в такой форме выделяются с мочой. Гуанозинмонофосфат распадается в две стадии до гуанозина, а затем до гуанина. Гуанин дезаминируется с образованием ксан-

тина. ИМФ распадается до гипоксантина. На последних стадиях ксантиндегидрогеназа превращает ксантин и гипоксантин в мочевую кислоту (рис. 29).

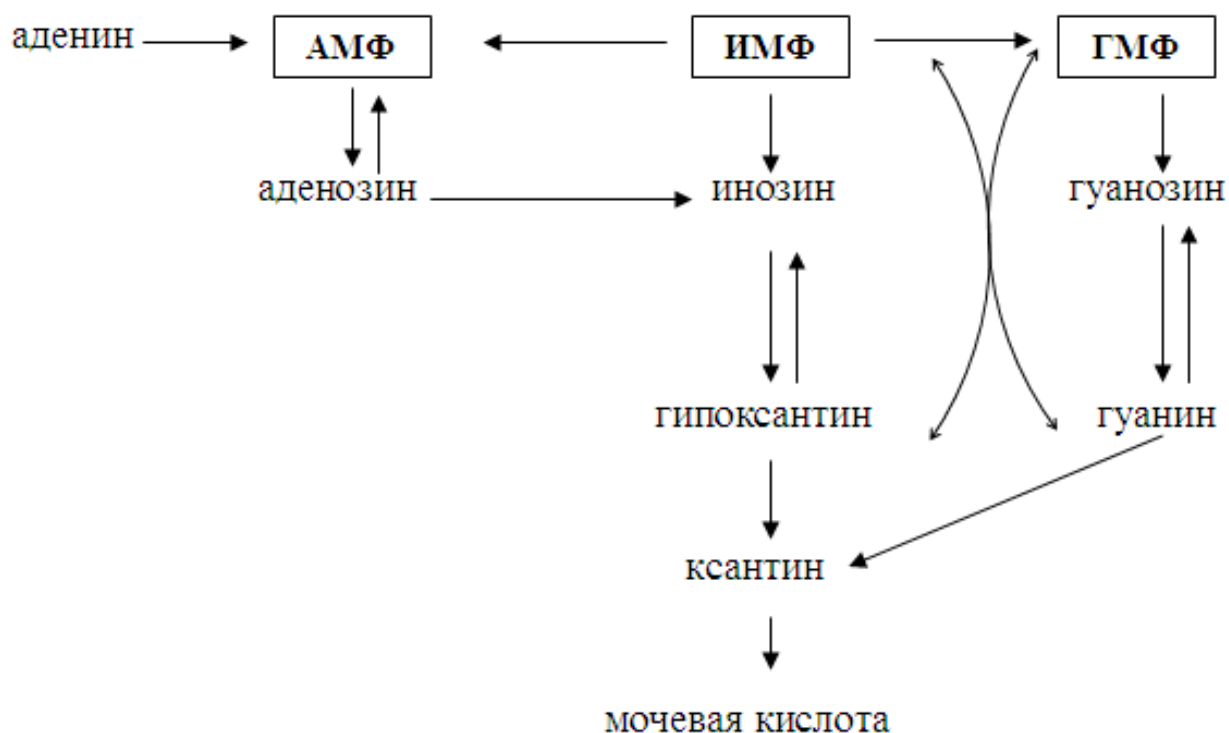


Рис. 29. Метаболизм пуринов

При нарушении нормальных процессов метаболизма пуринов могут образовываться следующие виды конкрементов:

1. из мочевой кислоты;
2. из ксантина;
3. из 2,8-ДГА;
4. из солей мочевой кислоты - уратов.

Эти компоненты имеют плохую растворимость, чем и обусловлена их литогенная активность (таблица 19).

Таблица 19. Растворимость различных пуринов в зависимости от pH мочи.

Страницы печатного издания: 123-124

КАМНИ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

[Общие сведения](#)

[Обследование](#)

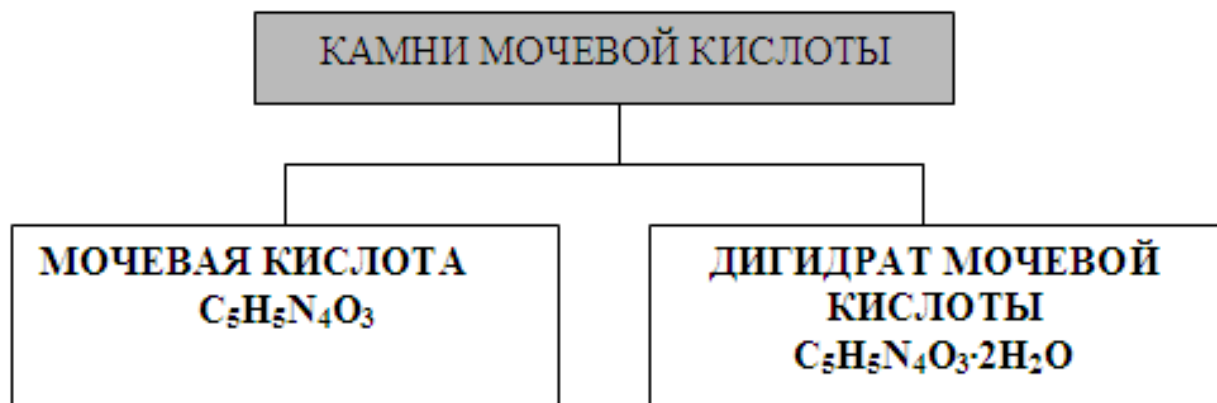
[Лечение](#)

[Метафилактика](#)

Общие сведения

Мочевая кислота, секретируемая в мочу, состоит из двух форм: нерастворимой мочевой кислоты и уратной соли, которая в 20 раз более растворима, чем чистая мочевая кислота. Существенным фактором камнеобразования при гиперурикурии является уровень pH мочи. Мочевая кислота образуется в организме вследствие окисления пуринов. Гипоксантин под действием фермента ксантинооксидазы и гуанин под действием гуанозиндезаминазы преобразуются в ксантин и далее в мочевую кислоту. Мочевая кислота является двухосновной кислотой с двумя константами диссоциации: $pK_{a1} = 5,75$ и $pK_{a2} = 10,3$. Это означает, что с увеличением pH мочи растет степень диссоциации мочевой кислоты, следова-

тельно, её растворимость. Так при pH мочи 5,0 и температуре 37 С насыщенность мочевиной кислоты наступает уже при её содержании в моче 60 мг/л. При повышении pH до 6,0 моча не становится насыщенной мочевиной кислотой даже при её концентрации 660 мг/л. Пациенты, у которых образуются камни мочевиной кислоты, склонны поддерживать низкие значения pH мочи. Следует отметить, что у людей нет фермента уриказы, который превращает мочевую кислоту (нерастворимую в воде) в аллантаин (легко растворим в воде).



До 15% мочевиных камней состоит из мочевиной кислоты. Большинство пациентов с камнями из мочевиной кислоты - это пожилые люди и большинство из них - это пациенты около или после 60 лет. Молодые пациенты с камнями из мочевиной кислоты часто имеют избыточную массу тела или ожирение. У мужчин данный тип камней образуется от двух до четырех раз чаще, чем у женщин. Камни из мочевиной кислоты образуются только в кислой моче. Индивидуальные особенности питания могут быть важным фактором риска для этих пациентов. Диета, богатая протеинами и пуринами с частым употреблением алкогольных напитков приводит к повышению экскреции мочевиной кислоты и снижению значений pH мочи. У 20 - 40 % больных с подагрой формируют камни из мочевиной кислоты. Эти пациенты страдают гиперпродукцией мочевиной кислоты, которая проявляется гиперурикемией. Вместе с низким значением pH риск образования камней из мочевиной кислоты возрастает. Модель факторов риска камнеобразования при этом виде МКБ представлена на рисунке 30.

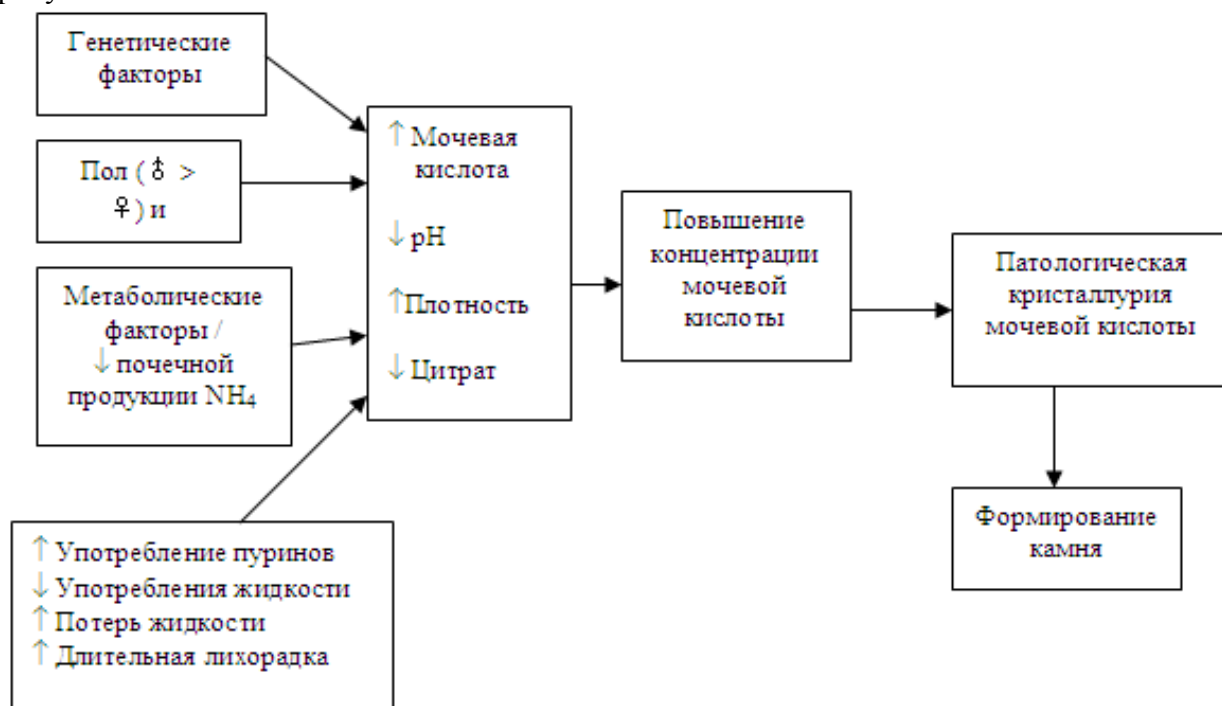


Рисунок 30. Факторы риска камнеобразования из мочевиной кислоты.

Дигидрат мочевой кислоты - это специфическая модификация, которая формируется в очень кислой моче (рН «5,5).

Камни мочевой кислоты являются основным типом камней, которые могут быть растворены медикаментозным способом. Данный вид терапии успешен в 90 % случаев.

Обследование

Лабораторная программа

Анамнез

При сборе анамнеза, следует обратить внимание на этиологические причины, которые представлены в таблице 9.

Варианты нарушения метаболизма мочевой кислоты:

1. Мочекислый диатез

Мочекислый диатез (идиопатический) наблюдается у пациентов, которые имеют нормальный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, но хронически низкие значения рН мочи без нормальной вариации.

2. Камни, ассоциированные с гиперурикемией

Распространенность гиперурикемии по данным разных авторов составляет 8 - 13,9 %. Различают наследственную и приобретенную гиперурикемию. К наследственным относят первичную подагру и семейную гиперурикемию (синдром Леша-Найхана). Приобретенная гиперурикемия наблюдается при заболеваниях с повышенным распадом клеток. Это чаще всего имеет место при миелопролиферативных болезнях (лейкозы, лимфомы), остром гепатите, острой дистрофии печени, ожоговой болезни, пороках сердца с полицитемией, гемоглобинопатиях, а также при химиотерапии по поводу злокачественных новообразований.

Наибольший интерес в этой группе представляет подагра. Подагра - это метаболическое заболевание, в основе которого лежит нарушение пуринового обмена и накопление мочевой кислоты в организме. Мочевая кислота, являющаяся продуктом катаболизма пуриновых оснований, образуется в печени в результате дезаминирования аминопуринов или окисления оксипуринов. Генетически обусловленный биохимический дефект передается по наследству как доминантный признак. Однако только у 26 % больных подагрой имеет место гиперурикемия и у 22 - 25 % больных - мочекислый уролитиаз. На частоту уролитиаза при подагре влияет не только гиперпродукция эндогенной мочевой кислоты, но и дефект почечной экскреции мочевой кислоты (в норме с мочой выводится лишь 1 - 12 % мочевой кислоты), а также диета, богатая пуринами [63].

3. Хроническая дегидратация (хроническая диарея, илеостомия и др.).

4. Гиперурикемия без гиперурикемии. У мужчин гиперурикемия считается при уровне мочевой кислоты более 800 мг/сут, у женщин более 750 мг/сут. Чаще данное состояние вызывает прием уриколических препаратов (салицилаты, тиазиды) и прием продуктов, богатых пуринами (мясо, сардины).

Визуализация

Камни мочевой кислоты не видны на обзорной урограмме. Косвенными признаками их является "дефект наполнения" при экскреторной или ретроградной урографии. При ультразвуковом исследовании для этих камней характерна высокая эхо-плотность и типичная эхо-тень, которые достоверно подтверждают наличие камня.

Лабораторная программа

Исследование сыворотки крови

Сывороточная экскреция мочевой кислоты варьирует у женщин между 119 - 375 мкмоль/л и у мужчин 155 - 404 мкмоль/л. Предел растворимости мочевой кислоты при рН

- 7,4 и температуре 370С составляет 380 мкмоль/л. Повышенный уровень сывороточной мочевой кислоты отмечается примерно у 25 % больных с камнями из мочевой кислоты.

Исследование мочи

Наиболее важные показатели мочи при данном виде камнеобразования - это концентрация мочевой кислоты и рН мочи, т.к. они являются наиболее важными факторами риска кристаллизации мочевой кислоты. Причины низких значений рН мочи должны быть тщательно изучены.

Дневной профиль рН мочи.

Соблюдая необходимые инструкции по пользованию тест-полосками, пациента просят измерить рН мочи при каждом мочеиспускании в течение суток (необходимо уточнить у пациента является ли нормальным его цветовое зрительное восприятие). Когда значение рН мочи постоянно ниже 6,0 следует думать о снижении экскреции аммония, что является следствием внутриточечного снижения метаболизма глутамина.

Исследование камня

Мочевая кислота или дигидрат мочевой кислоты.

Лечение

Повышение риска камнеобразования при данном виде МКБ выражается через активность продуктов (AP) и рассчитывается по формуле:

$$AP_{H_2U} = \frac{C_{UA} \times 10^{-pH} \times 0,53}{(1 + 1,63 \times 10^5 \times 10^{-pH})} \quad (6)$$

Соответственно этому лечебные программы должны строиться с учетом повышения субстанций, находящихся в знаменателе и уменьшения в моче субстанций, находящихся в числителе данной формулы.

Растворение камней (хемолитиз).

Растворение камней из мочевой кислоты может происходить вследствие назначения фармакологических препаратов парентерально или внутрь. Эффект растворения зависит от размера, локализации, чистоты камня и диуреза. При наличии перкутанной нефростомы возможно проводить хемолитическую терапию путем локальных щелочных инстилляций. Условия успешности растворения камней:

- алкализация мочи (т.е. повышение рН мочи до 7,0);
- снижение экскреции мочевой кислоты;
- увеличение диуреза.

Большое количество мочевой кислоты может быть переведено из твердой фазы в жидкую путем повышения рН мочи. Алкализация мочи может достигаться назначением медикаментозных средств и большого количества жидкости.

Медикаментозные агенты: цитратные смеси, гидрокарбонат натрия (см. выше).

Напитки:

- минеральные воды с высокой концентрацией бикарбоната (более 1500 мг HCO₃⁻ /л)
- цитрусовые соки;

Дозировка алкализующих агентов определяется изменением рН мочи и очень важно, чтобы пациент самостоятельно постоянно контролировал этот показатель с помощью тест-полосок.

Снижение экскреции мочевой кислоты («4 ммоль/сутки»).

Снижение экскреции мочевой кислоты достигается ингибированием эндогенной продукции мочевой кислоты и снижением продуктов, содержащих пурины. Препаратом, который ингибирует продукцию мочевой кислоты вместо превращения гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту, является Аллопуринол. Ксантиноксидаза катализирует превращение аллопуринола в оксипуринол. Противопоказаниями для назначения Аллопуринола являются беременность и болезни печени. Следует снижать дозу у пациентов с по-

чечной недостаточностью. Назначается Аллопуринол по 300 мг в день, если имеется гиперурикемия и гиперурикурия. При наличии только гиперурикурии назначается 100 мг Аллопуринола в день.

Побочные эффекты: повышение экскреции ксантина может приводить к формированию ксантиновых камней, однако данное осложнение наблюдалось только лишь при очень высоких дозах Аллопуринола при лечении больных с синдромом Леша-Найхана; изменение со стороны клеточных элементов крови; реакции гиперчувствительности; взаимодействие с антикоагулянтами и антигистаминными средствами.

Увеличение диуреза может быть достигнуто повышением употребления жидкости от 2,5 л до 3 л в день. Наиболее подходящими напитками являются щелочные минеральные воды и соки цитрусовых [28, 29].

Метафилактика

Методы, направленные на растворение камней из мочевой кислоты, в свою очередь, являются эффективными профилактическими мероприятиями предупреждения кристаллизации мочевой кислоты.

При данном виде уролитиаза метафилактикой является длительное лечение.

Как показали результаты длительных наблюдений, очень важно, изменить привычки питания, что может быть очень эффективным и позволит избежать дальнейшего медикаментозного лечения. В некоторых случаях требуется диагностика различных заболеваний, которые могут приводить к данному состоянию.

Важным фактором метафилактики является нормализация массы тела. Однако, снижение веса не должно происходить путем экстремального голодания, т.к. в этом случае происходит повышение экскреции мочевой кислоты вследствие распада эндогенного белка.

Очень полезным для данной категории пациентов являются физические упражнения.

Общим профилактическим мероприятием является также снижение стрессовых ситуаций и продуктивный сон.

Фактором риска образования новых камней из мочевой кислоты является снижение pH мочи, поэтому очень важно контролировать уровень pH мочи, а также уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и моче.

Увеличение диуреза.

Следует избегать концентрирования мочи, что наблюдается при больших потерях жидкости вследствие обильного потоотделения (сауна, солнечные ванны, физические упражнения) или ограничения употребления жидкости, или вовремя корректировать данные потери дополнительным питьем.

Наиболее важным метафилактическим мероприятием является достаточное количество мочи. Ежедневное употребление жидкости должно обеспечивать диурез 2,5 л/сутки [91].

В зависимости от степени физической активности и температуры окружающей среды необходимо выпивать 2,5- 3 л жидкости на протяжении всего дня. Хорошая привычка - пить жидкость перед каждым мочеиспусканием. Учитывая, что во время периода ночного сна происходит концентрирование мочи, очень важно выпивать дополнительный объем жидкости перед отходом ко сну.

Типы напитков

Полезны для питья напитки с нейтральным pH, которые способствуют разведению мочи, не влияя на ее состав. Возможно употребление в ограниченных количествах кофе и черного чая (не более 2-х чашек в день), учитывая их стимулирующий эффект на общий метаболизм, что сопровождается повышением экскреции мочевой кислоты. Нежелательно употребление колы и лимонадов, содержащих сахар [61, 112].

Диета.

Пациенты с камнями из мочевой кислоты нуждаются в соблюдении строгого диетического режима, основанного на ограничении поступления мочевой кислоты до 500 мг в сут-

ки. Растительные продукты обеспечивают подщелачивание мочи и содержат менее пуринов, чем животные продукты. Напротив, мясо и рыба подкисляют мочу вследствие высокого содержания протеина, который обеспечивает большую пуриновую нагрузку. Наилучшей является диета, состоящая из овощей, злаков, фруктов, яиц и молочных продуктов. Не стоит забывать о том, что соевые бобы и продукты из сои содержат достаточно большое количество пуринов (таблица 20). Больным с камнями из мочевой кислоты не следует применять для напитков клюкву, бруснику, так как эти ягоды содержат бензойную кислоту, которая, в свою очередь, переходит в организме в гиппуровую кислоту и "подкисляет" мочу.

Таблица 20 - Содержание мочевой кислоты в некоторых продуктах.

Рекомендуются следующие блюда:

- нежирное мясо, рыба, птица (не чаще трех раз в неделю);
- молочные продукты: молоко, кисломолочные напитки, творог, сметана, сыр;
- яйца (не более одного в день) в любой обработке;
- жиры: сливочное, коровье, топленое и растительные масла;
- крупы в виде любых блюд (в умеренном количестве);
- хлеб и мучные изделия: пшеничный и ржаной, из муки второго сорта, можно включать отруби;
- овощи (в достаточном количестве) в любой обработке;
- супы вегетарианские, борщ, щи, супы овощные, картофельные, молочные, фруктовые, с добавлением круп, окрошка, свекольник,;
- холодные закуски: салаты из свежих и квашеных овощей, фруктов, винегрет, икра овощная, кабачковая, баклажанная;
- сладкие блюда, фрукты и ягоды в любой обработке, сухофрукты, молочные кисели и кремы, мармелад, варенье, мед;
- соусы: овощные, сметанные, молочные;
- пряности;
- напитки: чай, некрепкий кофе с молоком, морсы, соки, отвары шиповника и пшеничных отрубей, сухофруктов.

Не реже, чем один раз в 7-10 дней показано включение разгрузочных дней (молочных, овощных, фруктовых) с увеличением количества суточной жидкости и исключением из рациона продуктов, богатых пуриновыми основаниями [21, 24].

Медикаментозная метафилактика:

нейтрализация мочи с помощью цитратных смесей или натрия бикарбоната. Регулярное употребление щелочных минеральных вод может способствовать снижению дозы или полной отмене щелочного цитрата или натрия бикарбоната [48]. С целью определения частоты, объема и длительности употребления минеральных вод необходимо мониторировать рН мочи и поддерживать его на уровне 6,5 - 6,8;

экскреции мочевой кислоты путем назначения Аллопуринола (дозы см. выше).

Общие подходы к метафилактике камней из мочевой кислоты представлены ниже:

1. Повышение рН мочи до 6,5 - 7,0.

1.1. Медикаменты:

- калия цитрат и натрия бикарбонат,
- калия натрия цитрат,
- натрия бикарбонат,
- в случае низких значений рН мочи, несмотря на употребление цитратов: 250 мг ацетазоламида 1 раз в день на ночь в течение 1 - 2 месяцев с последующим контрольным обследованием.

1.2. Диета:

- ограничение употребления животного белка,
 - увеличение диуреза.
2. Уменьшение концентрации мочевой кислоты.

2.1. Увеличение суточного объема мочи (более 2,5 литра):

- щелочные минеральные воды.

2.2. Снижение употребления белка:

- мясо 5 раз в неделю.

2.3. Аллопуринол (300 мг в сутки) только в случае, если:

- рецидив камнеобразования,

- подагра,

- уровень мочевой кислоты в моче» 8 ммоль/л.

УРАТНЫЕ КАМНИ

[Общие сведения](#)

[Обследование](#)

[Лечение](#)

[Метафилактика](#)

Общие сведения

Экспериментальными данными подтверждено, что 10 % уратов в сыворотке связано с протеинами. 99 % профильтровавшихся в почках уратов реабсорбируются. Мочевая экскреция уратов происходит в результате канальцевой секреции в проксимальных канальцах. Ниже перечислены причины, которые могут нарушать почечную экскрецию уратов.

Факторы, приводящие к нарушению почечной экскреции уратов

Возраст:

реабсорбция уратов повышается с возрастом;

уровень уратов в плазме у детей ниже, чем у взрослых.

Объём внеклеточной жидкости:

увеличение объёма внеклеточной жидкости - снижает активную реабсорбцию уратов, уменьшение - увеличивает её.

рН мочи:

нарушается растворимость уратов, но не нарушается реабсорбция.

Кислотно-щелочное равновесие:

выраженный дыхательный ацидоз снижает экскрецию уратов;

органические кислоты ингибируют канальцевую секрецию уратов, т.е. снижают экскрецию;

метаболический алкалоз способствует вторичной задержке уратов после уменьшения объёма внеклеточной жидкости и способствует снижению экскреции.

Эндогенные метаболиты:

гипергликемия снижает реабсорбцию уратов;

глицин увеличивает канальцевую секрецию уратов.

Пищевая уратная нагрузка:

высокие дозы урата увеличивают экскрецию вследствие повышения канальцевой секреции.

Гормоны:

ангиотензин и норэпинефрин снижают клиренс уратов путем снижения почечного кровотока и увеличения проксимальной канальцевой реабсорбции и/или уменьшения канальцевой секреции;

эстрогены увеличивают почечную экскрецию уратов;

глюкокортикостероиды и минералокортикоиды увеличивают клиренс уратов путем увеличения объёма внеклеточной жидкости.

Фармакологические агенты:

Гиперурикемические субстанции.

Ингибиторы секреции:

этамбутол,
этанол,
никотиновая кислота,
салицилаты (малые дозы);

Стимуляторы реабсорбции:

большинство диуретиков (путем снижения объема внеклеточной жидкости),
маннитол;
Гипоурикемические субстанции.

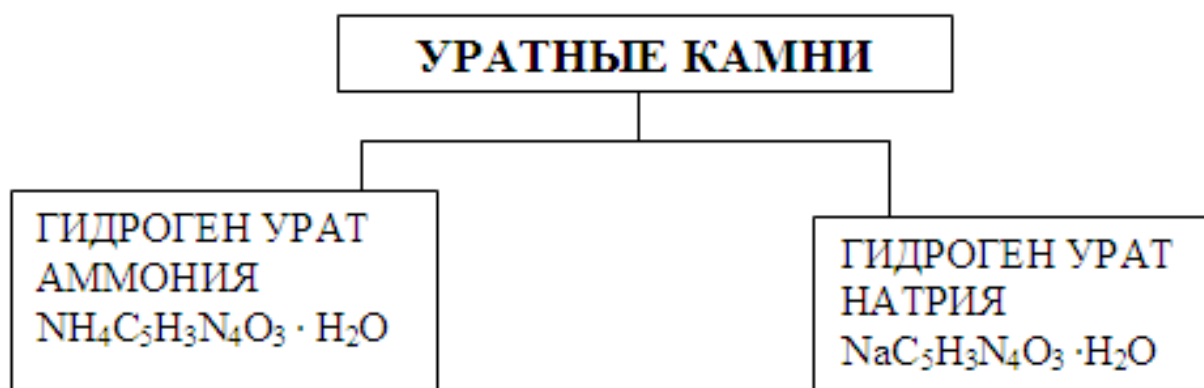
Ингибиторы реабсорбции:

аскорбиновая кислота (большие дозы),
маннитол,
большинство диуретиков (до уменьшения объема внеклеточной жидкости),
рентгенконтрастные препараты,
салицилаты (большие дозы),
сульфапиразон,
тяжелые металлы.

Стимуляторы реабсорбции:

хроническая интоксикация свинцом большинство диуретиков (путем снижения объема внеклеточной жидкости),
хроническая интоксикация бериллием.

Камни из урата аммония являются достаточно редкими и встречаются с частотой 0,5 % от всех мочевых камней. Причиной для формирования таких камней является несбалансированная диета с преимущественным употреблением риса и недостаточным употреблением фосфатов с молочными и мясными продуктами [19]. При этом увеличивается преобразование глутамина в урат аммония. Низкий уровень пирофосфата и высокий уровень pH мочи, а также повышенная экскреция мочевой кислоты приводят к формированию камней из урата аммония. Причинами данного вида уролитиаза в развитых странах могут быть также нервная анорексия, несбалансированная вегетарианская диета, неправильное использование слабительных средств и эффективным лечебным мероприятием в этих случаях является изменение стиля питания. **В отличие от камней из мочевой кислоты, образование и рост камней урата аммония происходит только при pH мочи» 6,5.** Очень часто эти камни бывают смешанными со струвитными.



Обследование

[Лабораторная программа](#)

Анамнез

Возможна боль в пояснице вследствие инфекции мочевого тракта.
Несбалансированная диета (строгое вегетарианство).
Недостаток фосфатов с пищей (молоко, мясо).
Передозировка слабительных. Анорексия.

Визуализация

Эти камни рентгеннегативные. При экскреторной или ретроградной урографии определяется дефект наполнения (легко спутать с камнями из мочевой кислоты). При ультразвуковом исследовании высокая плотность камня с типичной эхо-тенью.

Лабораторная программа

Исследование сыворотки крови

Сывороточный уровень мочевой кислоты повышен более 380 мкмоль/л (более 6,4 мг/100 мл). Кристаллизация урата аммония вызывается повышением экскреции мочевой кислоты вследствие гиперурикемии.

Возможно гипокалиемия (норма 3,5 - 5,5 ммоль/л)

Исследование мочи

pH мочи более 6,5:

Если профиль pH на протяжении суток более 7,0 необходимо исключить инфекцию мочевого тракта, при pH 6,5 - 7,0 возможно снижение экскреции фосфатов (вследствие снижения емкости фосфатного буфера).

Наличие характерных округлых кристаллов урата аммония:

положительный нитритный тест при инфекции мочевого тракта,

аммоний мочи более 50 ммоль/сутки,

фосфат мочи снижен (норма 16 - 48 ммоль/сутки),

натрий снижен (норма 150 - 220 ммоль/сутки),

калий снижен (норма 30 - 90 ммоль/сутки), возникает необходимость контролировать калий в сыворотке крови.

Анализ камня

Урат аммония, Урат натрия.

Лечение

Повышение риска камнеобразования при данном виде МКБ выражается через активность продуктов (AP) и рассчитывается по следующим формулам:

$$AP_{\text{NaHU}} = \frac{C_{\text{UA}} \times C_{\text{Na}} \times 0,53}{(1 + 1,63 \times 10^5 \times 10^{-\text{pH}})} \quad (7)$$

$$AP_{\text{NH}_4\text{HU}} = \frac{C_{\text{UA}} \times C_{\text{Аммоний}} \times 0,53}{(1 + 1,63 \times 10^5 \times 10^{-\text{pH}})} \quad (8)$$

Соответственно этому лечебные программы должны строиться с учетом повышения субстанций, находящихся в знаменателе и уменьшения в моче субстанций, находящихся в числителе данной формулы.

Химическое растворение камней из урата аммония невозможно.

Когда формирование камней урата аммония происходит вследствие инфекции мочевого тракта, назначаются антимикробные препараты по принципам рациональной антибактериальной терапии с выделением возбудителя и определением его чувствительности к антибиотикам. При данном виде уролитиаза в случае повышения pH мочи более 6,8 после удаления возбудителя возникает необходимость ацидификации мочи. Достигается это назначением L-метионина (Acimethin) или аммония хлорида. Доза подбирается в зависимости

от рН мочи (необходимо получить уровень рН мочи 5,8 - 6,2). L-метионин по 200 - 500 мг 3 - 6 раз в день, аммония хлорид по 200-500 мг в сутки за три приема.

В случае невозможности снизить экскрецию мочевой кислоты ниже 4,0 ммоль/сутки с помощью изменения диеты, назначается аллопуринол в дозах: 300 мг в день - если сывороточный уровень мочевой кислоты более 380 мкмоль/л и уровень мочевой кислоты в моче более 4,0 ммоль/сутки.

100 мг в день, если имеется только повышение уровня мочевой кислоты в моче более 4,0 ммоль/сутки.

Метафилактика

Дилуция мочи очень важный метафилактический прием.

Необходимо добиться диуреза по крайней мере 2,0 - 2,5 л в сутки. Для этого необходимо выпивать 2,5 - 3,0 л жидкости в сутки и очень важно употребление жидкости равномерно на протяжении всех суток. Рекомендуется выработка привычки употребления жидкости при каждом мочеиспускании и перед ночным сном. Объем жидкости следует регулировать почечным чаем, фруктовым чаем и низкоминеральными водами. Уратный литиаз часто обнаруживается у пациентов с избыточным весом. Снижение веса - важный момент терапии.

Диета

При уратных камнях рекомендуются следующие продукты:

отварное нежирное мясо, рыба, птица не чаще трех раз в неделю. После отваривания мясо и рыбу можно использовать для приготовления различных блюд (тушить, запекать, готовить котлеты);

творог, сметана, сыр;

яйца: не более одного в день в любой обработке;

жиры: сливочное, коровье, топленое и растительное масла;

крупы в виде любых блюд, в умеренном количестве;

хлеб и мучные изделия из пшеничной и ржаной муки, можно отрубей;

овощи: в достаточном количестве и в любой обработке;

супы вегетарианские (борщ, щи, овощные, картофельные, с добавлением круп, крошка, свекольник, молочные, фруктовые);

холодные закуски: салаты из свежих и квашеных овощей, фруктов, винегрет, икра овощная, кабачковая, баклажанная;

сладкие блюда, фрукты, ягоды в любой обработке, сухофрукты, молочные кисели и кремы, мармелад, варенье, мед;

соусы: овощные, сметанный, молочный;

пряности;

напитки: некрепкий чай, кофе с молоком, морсы, соки, отвары шиповника и пшеничных отрубей, сухофрукты.

Исключить из рациона:

мясо молодых животных и птиц и бульон из них, печень, почки, язык, мозги, колбасы, мясные копчености, соленья, копченую и жирную рыбу, мясные и рыбные консервы и соусы, икру;

соленые сыры;

говяжий, бараний, кулинарный жиры; ограничить свиной жир;

бобовые: фасоль, горох, бобы;

кондитерские изделия из слоеного и сдобного теста;

грибы, щавель, шпинат, ревень, цветную капусту;

шоколад, инжир, малину;

перец, горчицу, хрен;

какао, кофе, крепкий чай.

Не реже раза в 7-10 дней показано включение разгрузочных дней (молочных, овощных, фруктовых) с увеличением количества суточной жидкости.

Не рекомендуется вегетарианство [19,24].

2,8-ДИГИДРОКСИАДЕНИНОВЫЕ КАМНИ

[Общие сведения](#)

[Обследование](#)

[Лечение](#)

[Метафилактика](#)

Общие сведения

В норме 2,8-дигидроксиаденин (2,8-ДГА) не встречается как метаболический продукт. Аденин, который образуется вследствие метаболизма пуринов, в норме трансформируется в аденозинмонофосфат ферментом аденин-фосфорибозилтрансферазой. При этой патологии аденин не может преобразовываться в аденозинмонофосфат вследствие дефекта аденин-фосфорибозилтрансферазы, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу (рис. 31.). Альтернативным путем преобразования аденина при этой патологии является превращение его в 2,8-ДГА с помощью фермента ксантиноксидазы. Помимо 2,8-ДГА в результате этого накапливаются еще гидроксиаденин и гипоксантин, но только 2,8-ДГА является плохо растворимой субстанцией. Повышение концентрации 2,8-ДГА является фактором образования камней даже у маленьких детей. Симптомы заболевания очень похожи на симптоматику камней из мочевой кислоты, поэтому диагностические процедуры у детей показаны во всех случаях. Ксантиноксидаза может быть ингибирована Аллопуринолом и, следовательно, концентрация 2,8-ДГА эффективно снижается. Таким образом, при регулярном употреблении лекарств, риск образования новых камней сводится к минимуму.

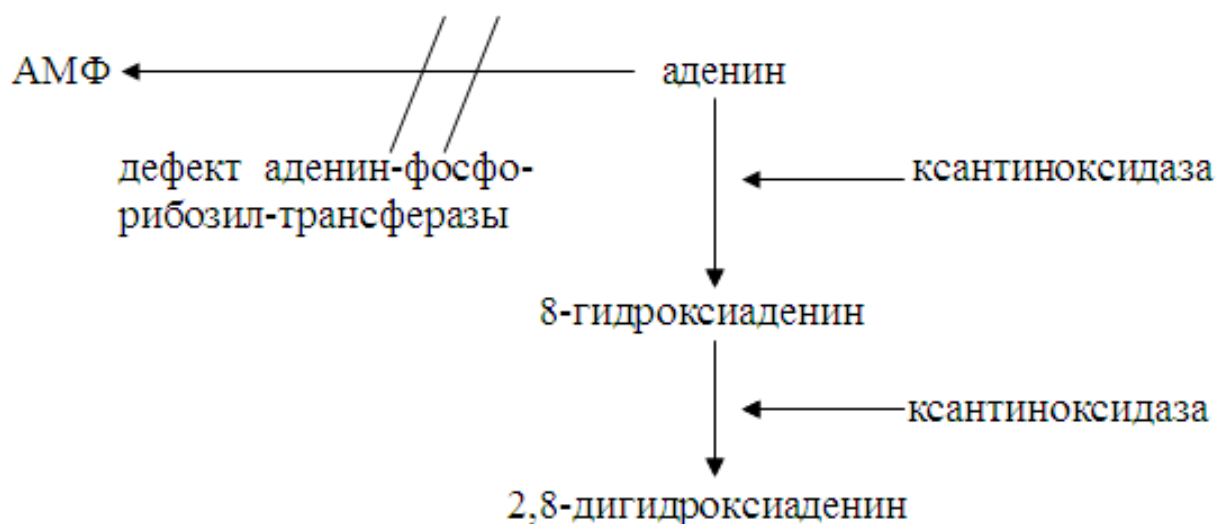


Рис. 31. Происхождение 2,8- дигидроксиаденина.

Обследование

[Лабораторная программа](#)

Анамнез

Возможен семейный анамнез.

Впервые диагностируется преимущественно в раннем детском возрасте.

Возможно развитие и прогрессирование почечной недостаточности.

Визуализация

Эти камни являются рентггеннегативными при обзорной урографии. На экскреторной или ретроградной урограмме имеется дефект наполнения (легко спутать с камнями из мочевой кислоты). При ультразвуковом исследовании высокая плотность камня с типичной эхо-тенью.

Лабораторная программа

Исследование мочи

При данном виде уролитиаза рН мочи в норме.

При микроскопии осадка мочи выявляется наличие характерных округлых коричневых кристаллов.

Повышение уровней аденина, 8-гидроксиаденина и 2,8-дигидроксиаденина.

Уровень мочевой кислоты в норме.

Исследование сыворотки крови

Сывороточный уровень мочевой кислоты в норме.

Для подтверждения этого дефекта используется определение ферментной активности в лизате эритроцитов. Нормальный уровень $24,7 \pm 4,8$ нмоль аденина/мг гемоглобина/час, у больных (гомозиготный тип наследования) отмечается полная или сильная частичная потеря активности, а у больных при гетерозиготном типе наследования - умеренная потеря активности [18].

Анализ камня

При анализе камня - 2,8- дигидроксиаденин.

Лечение

Размеры 2,8-ДГА камней варьируют от маленьких до коралловидных. Возможно самостоятельное отхождение мелких камней, однако, могут потребоваться и оперативные лечебные мероприятия. Выбор метода зависит от наличия жалоб, размера и локализации камня и ожидаемых осложнений.

Химическое растворение 2,8-ДГА камней невозможно при физиологическом состоянии.

Плохая растворимость 2,8-ДГА приводит не только к формированию камней, но и к прогрессирующей почечной недостаточности вследствие нефрокальциноза.

Превращение аденина в 2,8-ДГА катализируется ферментом ксантиноксидазой. Этот фермент можно ингибировать путем назначения аллопуринола. Эффектом этого препарата является изменение активности ксантиноксидазы с преобразованием аллопуринола в оксипуринол. Аллопуринол назначается в дозе 5 - 10 мг/кг веса тела/сутки для детей. Для взрослых доза аллопуринола составляет 300 - 600 мг в день. Подавляя активность ксантиноксидазы, аллопуринол замещает экскретируемый 2,8-ДГА аденином. Повышение растворимости 2,8-ДГА в пределах рН мочи 5,0 - 8,0 очень маленькое и повышается лишь при уровне рН мочи более 9,0. Получить такие значения рН мочи у пациентов невозможно.

Метафилактика

Метафилактические мероприятия при данном виде уролитиаза должны быть начаты немедленно после удаления камня. В дополнение к лечению аллопуринолом разведение мочи при увеличении диуреза является очень важным метафилактическим приемом.

Необходимо добиться диуреза по крайней мере 2,5 л мочи в сутки. Для этого необходимо выпивать 2,5 - 3,0 л жидкости в сутки и очень важно употребление жидкости равномерно на протяжении всех суток. Рекомендуется выработка привычки употребления жидкости перед каждым мочеиспусканием и перед ночным сном.

Диета

Учитывая, что 2,8-ДГА образуется в результате метаболизма пурина, рекомендуется диета с низким их содержанием. Показана яично-молочно-вегетарианская диета, которая содержит низкое количество пуринов и является идеальным питанием для взрослых. Для детей необходима белковая поддержка, железо и йод, недостаток которых может наблюдаться при этой диете. Детям рекомендуется введение одного-двух мясных и одного рыбного блюда в неделю.

Общие принципы метафилактики 2,8-ДГА камней представлены ниже:

1. Снижение мочевой концентрации 2,8-ДГА с помощью:
увеличения суточного объема мочи» 2,5 л;
снижения употребления пуринов с пищей;
назначения Аллопуринола до 300 мг в сутки.
2. Манипуляции с изменением рН мочи не эффективны!

КСАНТИНОВЫЕ КАМНИ

[Общие сведения](#)

[Обследование](#)

[Лечение](#)

[Метафилактика](#)

Общие сведения

Ксантиновые камни встречаются очень редко. Они образуются вследствие врожденного дефекта фермента ксантиноксидазы, наследуемого аутосомно-рецессивно. Вследствие этого ксантин не может превращаться в мочевую кислоту и поэтому увеличивается экскреция гипоксантина и ксантина почками (рис. 32.). Ксантин является плохорастворимой субстанцией, поэтому образуются ксантиновые камни. Не существует лекарственных препаратов, которые могли бы растворить ксантиновые камни. Высокий диурез и низкая плотность мочи в течение суток наиболее важные меры, препятствующие камнеобразованию.

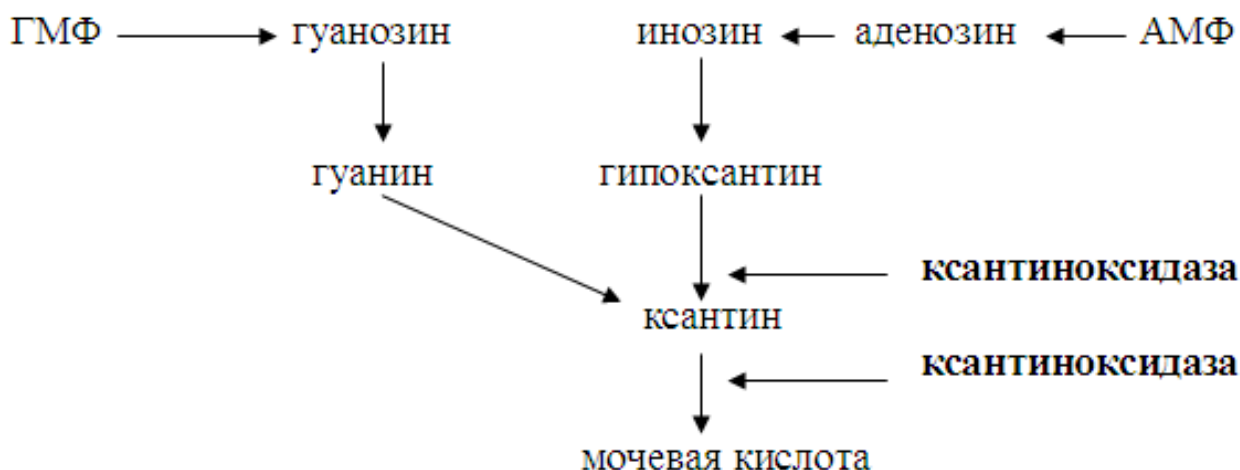


Рис. 32. Механизм образования ксантиновых камней.

Обследование

[Лабораторная программа](#)

Анамнез

Возможен семейный анамнез.

Впервые диагностируется преимущественно в раннем детском возрасте.

Часто имеет место при проведении химиотерапии по поводу злокачественных новообразований.

Визуализация

Ксантиновые камни являются рентггеннегативными при обзорной урографии. На экскреторной или ретроградной урограмме имеется дефект наполнения (легко спутать с камнями из мочевой кислоты). При ультразвуковом исследовании высокая плотность камня с типичной эхо-тенью.

Лабораторная программа

Исследование сыворотки крови

Наиболее важным диагностическим критерием данного вида уролитиаза является снижение уровня мочевой кислоты вследствие недостаточной активности ксантиноксидазы, которая катализирует преобразование гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Нормальным уровнем мочевой кислоты считается уровень 119 - 380 мкмоль/л. Нормальным уровнем экскреции ксантина считается уровень менее 40 мкмоль/сутки, а гипоксантина менее 70 мкмоль/сутки. Сывороточный уровень мочевой кислоты ниже 119 мкмоль/л.

Уровень ксантина повышен, может быть повышен уровень гипоксантина.

Исследование мочи

Наличие характерных округлых кристаллов. Снижен уровень мочевой кислоты, повышен - ксантина.

Анализ камня

При анализе камня - ксантин.

Лечение

Химическое растворение ксантиновых камней невозможно.

По причине того, что фактором камнеобразования является врожденное нарушение метаболизма, очень высок риск быстрого роста камней и рецидивного камнеобразования. Поэтому целью лечения должно быть полное хирургическое извлечение камней. Методы каузалной терапии не описаны.

Метафилактика

Метафилактические мероприятия при данном виде уролитиаза должны быть начаты сразу после установления диагноза и удаления камня. В настоящее время нет возможности для медикаментозного лечения первичной ксантинурии. Лечение Аллопуринолом не эффективно. Попытки его использования для сдвига соотношения ксантин/гипоксантин в сторону более растворимого гипоксантина оказались безуспешными. Поэтому единственным методом метафилактики является разведение мочи. Необходимо добиться диуреза, по крайней мере, 2,0 - 3,0 л в сутки. Для этого необходимо выпивать около 3,0 л жидкости в сутки для взрослых и 1,5 - 2,0 л для детей. Очень важно употребление жидкости равномерно на протяжении всех суток. Рекомендуется выработка привычки употребления жидкости перед каждым мочеиспусканием и перед ночным сном. Очень желательным является режим питья 250 мл каждые два часа.

Диета.

Этим пациентам показана вегетарианская диета с употреблением яиц и молока, которая содержит низкое количество пуринов и является идеальным питанием для взрослых. Следует ограничить употребление мяса, рыбы, колбас (150 мг/сут), бобовых, грибов, продуктов из сои, сардин, анчоусов. Для детей необходима белковая поддержка, железо и йод,

недостаток которых может наблюдаться при этой диете, поэтому им рекомендуется введение одного-двух мясных и одного рыбного блюда в неделю.

Общие принципы метафилактики ксантиновых камней представлены ниже:

1. Снижение мочевой концентрации ксантина с помощью:
увеличения суточного объема мочи» 2,5 л;
снижения употребления пуринов с пищей.
2. Изменение рН мочи до 8,0.

ФОСФАТНЫЕ КАМНИ

Метаболизм фосфора

Метаболизм фосфора

Фосфор имеет только один природный изотоп ^{31}P . В соединениях проявляет степени окисления от -3 до +5. В земной коре в соответствии с его устойчивой степенью окисления фосфор содержится в основном в виде фосфатов (V). Наиболее распространены минералы гидроксилapatит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, фторapatит $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$. Фосфор входит в состав живых организмов. Гидроксилapatит составляет минеральную часть костей (примерно 85%), фторapatит - зубов, а сложные органические производные фосфора входят в состав клеток мозга и нервов. Общее содержание фосфора в организме весом 70 кг - 19.000 ммоль или около 600 г или 270 ммоль/кг (8,5 г/кг). Оставшиеся 15% содержатся в клетках в виде сложных фосфатных эфиров на различных стадиях углеводного метаболизма (например, глюкозо-6-фосфат), в нуклеиновых кислотах как рибоза и диоксирибозофосфат, в компонентах переноса и хранения энергии как АТФ и креатининфосфат, в виде неорганических фосфатов. Концентрация сывороточного или плазменного фосфата составляет в среднем 1,25 ммоль/л, с колебанием от 0,85 ммоль/л до 1,45 ммоль/л. Значения концентрации неорганического фосфора более вариабельны, чем концентрации неорганического кальция (рис. 33.).

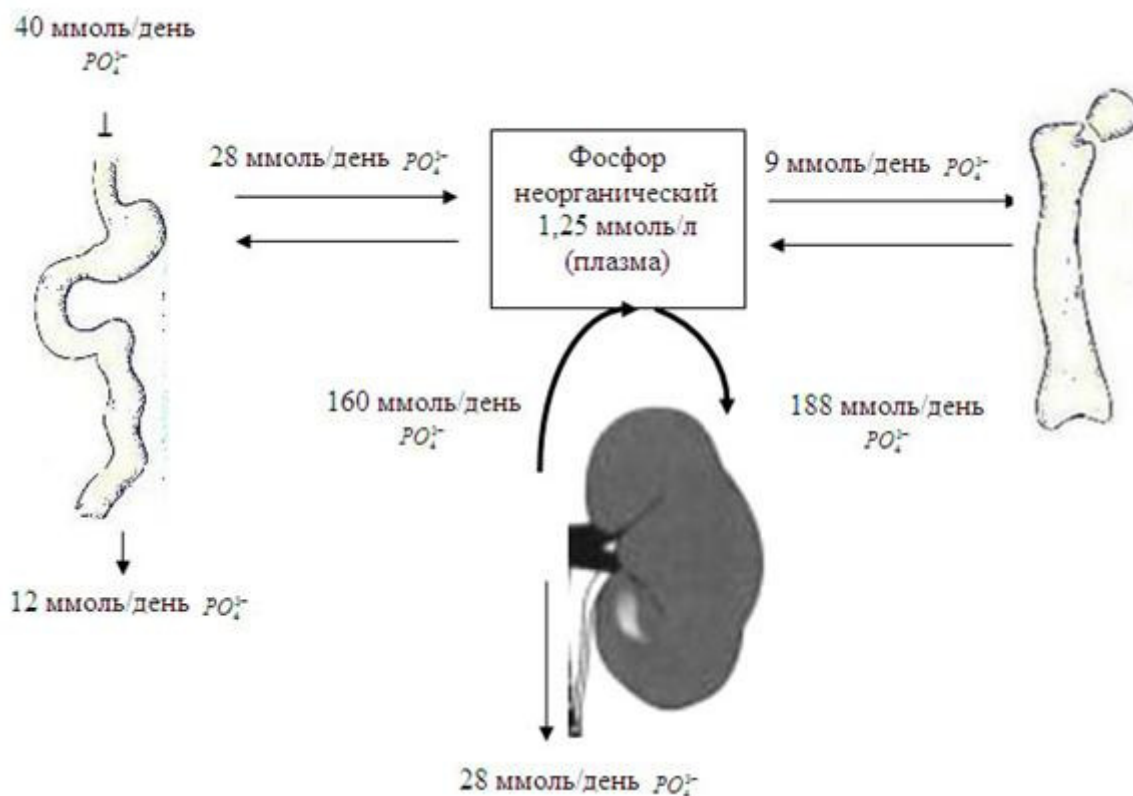


Рис. 33. Метаболизм фосфора в организме человека.

Метаболизм фосфора не так изменчив, как метаболизм кальция и организм почти всегда находится в состоянии баланса фосфора. Регуляция метаболизма фосфора в организме осуществляется теми же гормональными факторами, что и обмен кальция: паратгормон, кальцитонин и витамин D. До 80 % профильтровавшегося фосфата реабсорбируется эпителием проксимальных отделов почечных канальцев. На эти процессы влияет целый ряд факторов, приводящих к гиперфосфатурии:

перегрузка организма фосфатами с пищей. В норме от 20 до 80 ммоль в день человек употребляет с пищей и 70 % от этого количества абсорбируется. Употребление пищевых добавок кальция (Са(ОН)₂, Са-лактат, Са-глюконат, Са-цитрат) способствует преципитации фосфора в комплексные соединения и уменьшает его абсорбцию;

- гиперпаратиреоз;
- гипергидратация организма;
- гиперкальциемия;
- нарушение кислотно-щелочного равновесия (алкалоз);
- инфекция мочевого тракта (протей, синегнойная палочка и др.);
- семейная предрасположенность.

КАМНИ КАЛЬЦИЯ ФОСФАТА

[Общие сведения](#)

[Обследование](#)

[Лечение](#)

[Метафилактика](#)

Общие сведения

Два различных вида камней из кальция фосфата формируются в зависимости от уровня рН мочи: струвитные камни (смесь аммония магния фосфата и карбонатного апатита), встречающиеся только в инфицированной, щелочной моче, и брушитные, формирующиеся в кислой среде. Струвитные камни будут рассмотрены ниже.



Карбонатный апатит кристаллизуется в щелочной моче (рН» 6,8) с высоким уровнем кальция и низкой концентрацией лимонной кислоты. Ввиду того, что камни из кальция оксалата образуются при аналогичном состоянии карбонатный апатит и кальция оксалат часто формируют смешанные камни.

Камни из **брушита** (кальция гидроген фосфат) образуются в кислой моче при уровне рН мочи 6,5 - 6,8 с высокой концентрацией кальция и фосфата. Когда уровень рН мочи становится выше, чем 6,8, брушит преобразуется в карбонатный апатит. Брушитные камни растут очень быстро и имеют высокий уровень рецидивирования. Камни из брушита являются очень твердыми и плохо поддаются ударно-волновой литотрипсии. Встречаются камни из брушита в 1,5 % как мономинеральные и 0,5 % как смешанные камни (как небольшая фракция кальция оксалатных камней).

Карбонатный апатит и витлокит встречаются примерно в 32 % всех смешанных камней. В 4,8 % случаев эти камни встречаются как мономинералы. Это наиболее частые камни, которые встречаются в щелочной или инфицированной моче. Также они часто встречаются как смешанные камни с кальций оксалатом или струвитом.

Обследование

[Лабораторная программа](#)

Анамнез

Имобилизация.

Инфекция мочевого тракта или других органов.

Патофизиологические факторы: нарушение метаболизма кальция и фосфата.

Визуализация

Эти камни рентгенконтрастные. Они часто обнаруживаются в виде кораллов, нефрокальциноза или множественных камней.

При ультразвуковом исследовании камни высокой плотности с характерной эхо-тенью.

Лабораторная программа

Исследование сыворотки крови

Увеличение сывороточного уровня кальция более 2,5 ммоль/л наблюдается при гиперпаратиреозе или других заболеваниях.

Исследование мочи

При образовании камней из карбонатного апатита или витлокита характерно:

рН мочи более 6,8;

позитивный тест на лейкоцитурию;

позитивный нитритный тест;

наличие аморфных фосфатов в осадке мочи.

При образовании камней из брушита характерно:

рН мочи 6,5 - 6,8;

негативный тест на лейкоцитурию;

негативный нитритный тест;

характерные кристаллы брушита в осадке мочи.

Анализ камня

Карбонатный апатит; Витлокит; Брушит

При анализе результатов исследований:

1. Сывороточная концентрация кальция составляет в норме 2,0 - 2,5 ммоль/л. При увеличении сывороточного уровня кальция более 2,5 ммоль/л следует исключить гиперпаратиреоз.

2. Плохим прогностическим признаком для этих пациентов является количество мочи менее 2 л в сутки с плотностью мочи более 1,010 г/л.

3. При уровне кальция в моче более чем 5,0 ммоль/л в сутки необходимо обратить внимание на возможность формирования смешанных с кальций оксалатом камней.

4. При уровне фосфора в моче более чем 35 ммоль/л в сутки необходимо обратить внимание на возможность формирования струвитных камней.

5. При уровне лимонной кислоты в моче менее 2,5 ммоль/л в сутки необходимо исключить почечный канальцевый ацидоз.

6. При профиле рН мочи в течение суток более 6,8 необходимо исключить инфекцию, а при профиле рН мочи менее 5,8 исключить почечный канальцевый ацидоз.

Лечение

Повышение риска камнеобразования при данном виде МКБ выражается через активность продуктов (AP) и рассчитывается по формуле:

$$AP[CaP]_{index} = \frac{B \times Ca^{1,07} \times P^{0,70} \times (pH - 4,5)^{5,8}}{Cit^{0,20} \times V^{1,31}} \quad (9)$$

где,

Соответственно этому лечебные программы должны строиться с учетом повышения субстанций, находящихся в знаменателе и уменьшения в моче субстанций, находящихся в числителе данной формулы.

Камни из кальция фосфата растут очень быстро. К моменту постановки диагноза эти камни обычно достигают больших размеров и самостоятельное отхождение камней уже невозможно. Первым этапом лечения является удаление камня. Для камней ассоциирующихся с мочевиной инфекцией начальным этапом является разрушение и удаление камня и только после этого возможно полное удаление возбудителя. Учитывая высокий риск рецидивирования этих камней, пациенты с такими камнями требуют диспансерного наблюдения. Назначение противомикробных препаратов проводится параллельно или после удаления камня и назначение их должно производиться соответственно принципам рациональной антибактериальной терапии с определением возбудителя и его чувствительности [23].

При щелочной моче необходимо проводить ацидификацию мочи. Достигается это назначением L-метионина (Acimethin, Метионин) в зависимости от рН мочи по 500 мг 3 - 6 раз в день или аммония хлорида в зависимости от рН мочи 200 - 500 мг в сутки за три приема в течение 2,5 - 3 месяцев каждые полгода.

При экскреции фосфатов более 35 ммоль/сутки назначается гидроксид алюминия до 3,5 г/день за 2 - 3 приема. Гидроксид алюминия ингибирует абсорбцию фосфата в кишечнике путем формирования нерастворимого фосфата алюминия.

При суточной экскреции кальция более 8 ммоль назначается гипотиазид 25 мг в сутки (с медленным увеличением дозы под контролем экскреции кальция). Назначение гипотиазида показано в случае камней из брушита и у пациентов с явно выраженной гиперкальциемией (необходимо учитывать побочные эффекты препарата).

80 % случаев гиперпаратиреоза возникают вследствие аденомы паращитовидных желез, 15 % - вследствие гиперплазии и 5 % - вследствие карциномы. Во всех этих ситуациях методом выбора является хирургическое лечение - паратироидэктомия. Результаты хирургического лечения - 90 % этих пациентов не имеют рецидивов камнеобразования.

Метафилактика

Камни из брушита в большинстве случаев являются мономинералами и имеют высокий риск рецидивирования. В этом случае необходимо исключить обструкцию мочевыводящего тракта и особое внимание уделить дилюции мочи. Это достигается употреблением большого количества жидкости под контролем плотности мочи. Необходимо добиться диуреза по крайней мере 2,0 - 2,5 л в сутки. Для этого необходимо выпивать 2,5 - 3,0 л жидкости в сутки и очень важно, чтобы употребление жидкости было равномерным на протяжении суток. Рекомендуется выработка привычки употребления жидкости перед каждым мочеиспусканием и перед ночным сном. Не менее важным является и вопрос - какие на-

питки пить? Предпочтительными являются минеральные воды с низким содержанием кальция и бикарбоната (HCO_3^- - максимально 500 мг/л и Ca^{2+} максимально 150 мг/л). Ацидифицирующим действием и бактериостатическим эффектом обладает также клюквенный сок. Однако употребление клюквенного сока следует ограничивать из-за повышения экскреции оксалата. Дополнять суточный объем жидкости следует почечным чаем, фруктовым чаем, яблочным соком. Следует ограничивать кофе, чай, молоко (не более двух чашек в день). Не следует употреблять соки из цитрусовых, минеральные воды, богатые кальцием и HCO_3^- -ионом, лимонады, содержащие сахар и алкоголь. Следует избегать посещения сауны, длительного пребывания на солнце или в жарком климате, чрезмерных физических нагрузок из-за потерь жидкости. Формирование кальций фосфатных камней иногда может быть результатом длительной иммобилизации. Возникает это вследствие резорбции кальция и фосфора из костей, нарушения уродинамики, инфицирования мочевого тракта. Физическая активность в этом случае является хорошим метафилактическим мероприятием. Для контроля над эффективностью метафилактики рекомендуется контроль сывороточного уровня кальция, калия и креатинина, а в моче - уровня pH, кальция, калия, лимонной кислоты, нитритный тест.

При данном виде уролитиаза нужно придерживаться сбалансированной диеты. Не рекомендуется придерживаться строгой вегетарианской диеты. Необходимо контролировать употребление кальция: избегать употребления твердых сыров, заменяя их йогуртом и творогом. Допустимым уровнем употребления белка является 150 г в сутки в виде мяса, рыбы или колбас. При гиперфосфатурии необходимым является высокое употребление клетчатки и низкокалорийной пищи небольшими порциями несколько раз в день.

Рекомендуются следующие продукты:

мясо, птица, рыба в любой обработке, в том числе в виде закусок, супов и соусов;

яйца в любом приготовлении (1 раз в день);

жиры: сливочное и растительное масло, свиное сало;

крупы в любом приготовлении, но без молока;

хлеб, мучные изделия в любом виде;

овощи: зеленый горошек, тыква;

грибы;

кислые сорта яблок, клюква, брусника, компоты, кисели и морсы на них;

мед, сахар, кондитерские изделия;

некрепкий чай и кофе (без молока), отвар шиповника.

Исключить или ограничить:

копчености, соленья;

молоко, кисломолочные продукты: творог, сыр, сладкие блюда на молоке и сливках;

мясные и кулинарные жиры;

изделия из сдобы;

картофель и овощи, кроме указанных выше; салаты овощные, винегреты, овощные консервы;

пряности, фруктовые, ягодные и овощные соки [21, 24].

СТРУВИТНЫЕ КАМНИ

[Общие сведения](#)

[Обследование](#)

[Лечение](#)

[Метафилактика](#)

Общие сведения

Струвитные камни образуются при наличии инфекции мочевого тракта (рис. 34).

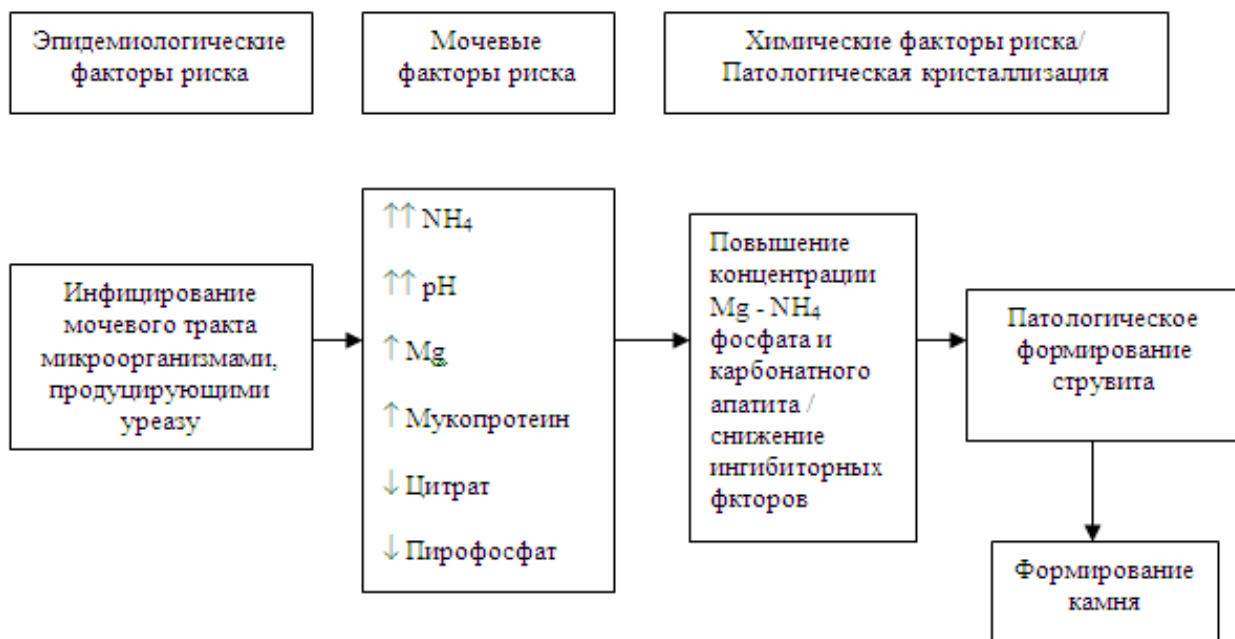


Рисунок 34. Факторы риска образования струвитных камней.

Уреазопродуцирующие микроорганизмы таблица 21, размножаясь в моче, расщепляют мочевины, что приводит к насыщению аммонием и алкализации мочи (рН мочи» 7,0).

Таблица 21. Микроорганизмы, которые могут продуцировать уреазу [101]

Суперсатурация мочи магнием, фосфором, аммонием и карбонатным апатитом в щелочной среде - основное условие для формирования струвитного камня (рис. 35). Неинфицированная моча не может быть насыщена этими компонентами, следовательно, данный вид конкрементов не будет образовываться. Микроорганизмы, которые не продуцируют уреазу (*E. coli*, и др.), могут играть роль суперинфекции. Это наиболее частый вид уролитиаза, при котором формируются коралловидные камни. Струвитные камни встречаются в два раза чаще у женщин, чем у мужчин, что связано с более частым инфицированием у женщин мочевыводящего тракта. Встречаются они примерно в 4 - 6 % всех мочевых камней.

Синонимы струвитных камней:

Струвитные камни:

магния аммония фосфат ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$),

карбонатный апатит ($Ca_{10}(PO_4)_6 \cdot CO_3$);

Трипель-фосфаты;

Инфекционные камни;

Микробно-индуцированные камни;

Фосфатные камни;

Уреазные камни.

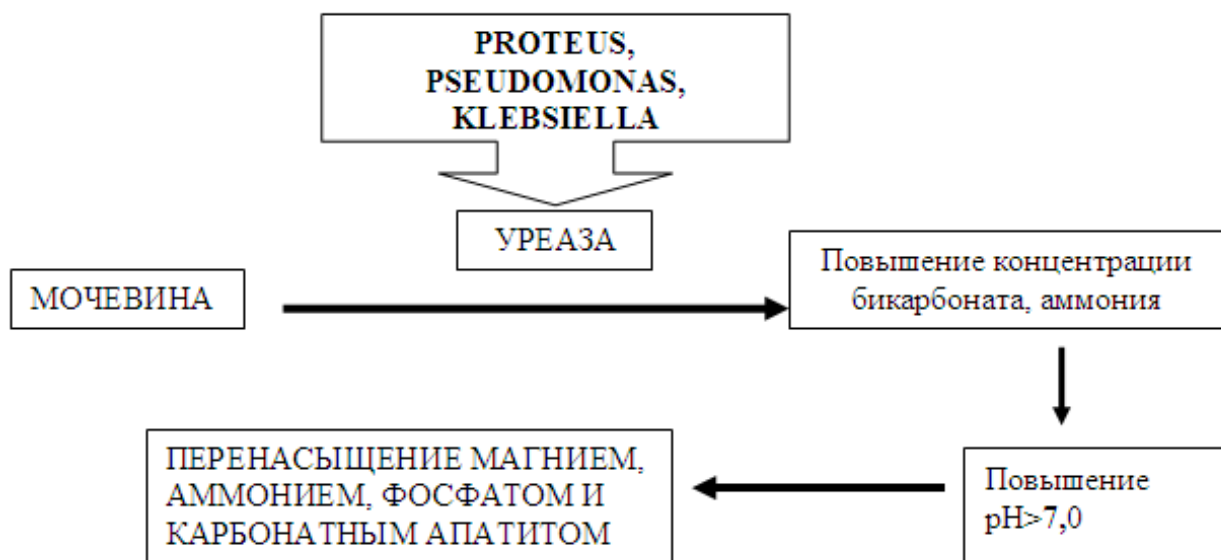


Рис. 35. Механизм образования камней при инфекции.

Обследование

Лабораторная программа

Анамнез

Обращается внимание на приступ почечной колики как первое проявление заболевания. Возможны семейные случаи заболевания.

Возможны эпизоды камнеобразования после урологических заболеваний.

Образование камней вследствие инфицирования мочевого тракта или других органов.

Часто образуются у детей до 5-ти лет, женщин фертильного возраста, в течение беременности.

Визуализация

Эти камни умеренно рентгеноконтрастны. Часто они обнаруживаются в виде коралло-видных камней, иногда возможна обструкция мочевыводящего тракта. При ультразвуковом исследовании характерна высокая плотность камня с типичной эхо-тенью.

Лабораторная программа

Исследование мочи

Характерны следующие изменения мочи:

pH» 7,0;

положительный нитритный тест;

положительный тест на лейкоцитурию;

наличие характерных кристаллов в осадке мочи;

объем мочи менее 2 л в сутки, высокая плотность мочи;

высокая концентрация аммония;

высокая концентрация фосфата.

Исследование сыворотки крови

Возможно повышение креатинина при нарушении азотовыделительной функции почек.

Возможно повышение мочевой кислоты более 380 мкмоль/л.

Анализ камня

При анализе камня определяется карбонатный апатит, витлокит или брушит.

Лечение

Повышение риска камнеобразования при данном виде МКБ выражается через активность продуктов (AP) и рассчитывается по формуле:

$$AP(MAP) - index = \frac{D \times Mg^{1,06} \times NH_4^{0,98} \times PO_4^{0,71} \times (pH - 4,5)^{6,3}}{V^{2,3}} \quad (10)$$

где,

Соответственно этому лечебные программ должны строиться с учетом повышения субстанций, находящихся в знаменателе и уменьшения в моче субстанций, находящихся в числителе данной формулы.

Учитывая, что струвитные камни содержат бактерии, а микроколонии на поверхности камней повышают резистентность микроорганизмов к антибактериальной терапии, эрадикация возможна только после разрушения и удаления камня, поэтому хирургическое лечение, ударноволновая литотрипсия и антибактериальная терапия должны проводиться одновременно. Антибактериальная терапия должна проводиться согласно принципам рациональной антибиотикотерапии [4].

При щелочной моче необходимо проводить ацидификацию мочи. Достигается это назначением L-метионина (Acimethin) в зависимости от pH мочи по 500 мг 3 - 6 раз в день или аммония хлорида в зависимости от pH мочи 200 - 500 мг в сутки за три приема.

Антибактериальную терапию проводят с учетом результатов посева мочи и антибиотикограммы. Предпочтение отдают тем антибиотикам, которые выделяются почками, создавая высокие концентрации в моче и почечной ткани. Одним из эффективных препаратов в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, сопровождающих мочекаменную болезнь, является Норфлоксацин (Нолицин). Препарат обладает широким спектром действия, производит бактерицидный эффект. Средняя разовая доза - 400 мг. Кратность приема - 2 раза в сутки. Продолжительность лечения 7 - 14 дней. Подбор доз осуществляют в соответствии с функциональным состоянием почек; предпочтительнее принцип ударных доз и частая смена препаратов.

Метафилактика

Наиболее важным метафилактическим мероприятием при данном виде уролитиаза является полное разрушение и удаление камня и ликвидация инфекции. Избыточная потеря жидкости вследствие повышенного потоотделения, пребывания на солнце, в жарком климате или приема слабительных может быть фактором риска формирования данного вида камней. Длительная иммобилизация может быть фактором риска образования струвитных камней вследствие остеолизиса.

Следует контролировать сывороточный уровень креатинина всвязи с риском снижения секреторной функции почек. В моче подлежат контролю: нитритный тест, уровень pH, количество лейкоцитов, эритроцитов.

Необходимо добиться диуреза, по крайней мере, 2,0 - 2,5 л мочи в сутки. Для этого необходимо выпивать 2,5 - 3,0 литра жидкости в сутки и очень важно, чтобы употребление жидкости было равномерным на протяжении всех суток. Рекомендуется выработка привычки употребления жидкости перед каждым мочеиспусканием и перед ночным сном. Желательным является употребление 250 мл жидкости каждые 2 часа. Для того чтобы контролировать достаточным ли является объем выпиваемой жидкости, необходимо контролировать плотность мочи. Если она выше, чем 1,010 г/л, необходимо увеличить употребление жидкости, если это возможно [38]. Не менее важным является и вопрос - какие напитки пить? Предпочтительными являются минеральные воды с низким содержанием бикарбоната (НСО₃- максимально 500 мг/л). Ацидифицирующим действием и бактериостатическим эффектом обладает также клюквенный сок, однако, не рекомендуется его употребление более чем 250 мл в сутки. Суточный объем жидкости следует обеспечивать

почечным чаем, фруктовым чаем, яблочным соком. Следует ограничивать кофе, чай (не более двух чашек в день). Не следует употреблять соки из цитрусовых, минеральные воды богатые HCO_3^- - ионом, лимонады, содержащие сахар и алкогольные напитки.

Для людей со струвитными камнями рекомендуется хорошо сбалансированная смешанная диета из натуральных продуктов. Не рекомендуется придерживаться вегетарианской диеты, потому что вегетарианская пища способствует алкализации мочи. Необходимо ограничивать употребление цитрусовых и соков из них. Калорийность пищи должна быть низкой, для того, чтобы избежать избыточного веса. Снижение калорийности пищи следует проводить за счет уменьшения потребления жиров и углеводов. Питание следует проводить небольшими порциями через небольшие промежутки. Полезным оказывается употребление продуктов богатых пищевой клетчаткой, пророщенных злаков. При гиперфосфатурии ограничивается употребление мяса до 150 г в день, сыра, орехов, какао, печени.

При щелочной моче необходимо проводить ацидификацию мочи. Достигается это назначением L-метионина (Acimethin) в зависимости от pH мочи по 500 мг 3 - 6 раз в день или аммония хлорида в зависимости от pH мочи 200 - 500 мг в сутки за три приема.

При экскреции фосфатов более 35 ммоль/сутки назначается гидроксид алюминия до 3,5 г/день за 2 - 3 приема. Гидроксид алюминия ингибирует абсорбцию фосфата в кишечнике путем формирования нерастворимых алюминиево-фосфатных солей.

ЦИСТИНОВЫЕ КАМНИ

[Общие сведения](#)

[Обследование](#)

[Лечение](#)

[Метафилактика](#)

Общие сведения

Этиологическим фактором образования цистиновых камней является наследственное (аутосомно-рецессивное) нарушение канальцевой реабсорбции четырех основных аминокислот - цистин, орнитин, лизин и аргинин (ЦОЛА) - синдром Абдергальдена-Линьяка. Орнитин, лизин и аргинин обладают хорошей растворимостью, а цистин растворим плохо, что при наличии цистинурии более 200 мг в сутки служит основной причиной образования цистиновых камней. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и более характерно для мужчин (70 % больных). У здоровых лиц за сутки с мочой выделяется примерно 40 - 80 мг цистина. Цистинурия - это состояние, характеризующееся наличием дефекта трансэпителиального транспорта цистина в кишечнике и почках. Снижение уровня магния в моче так же фактор риска развития цистинового уролитиаза. Модель факторов риска цистинового уролитиаза представлена на рисунке 36

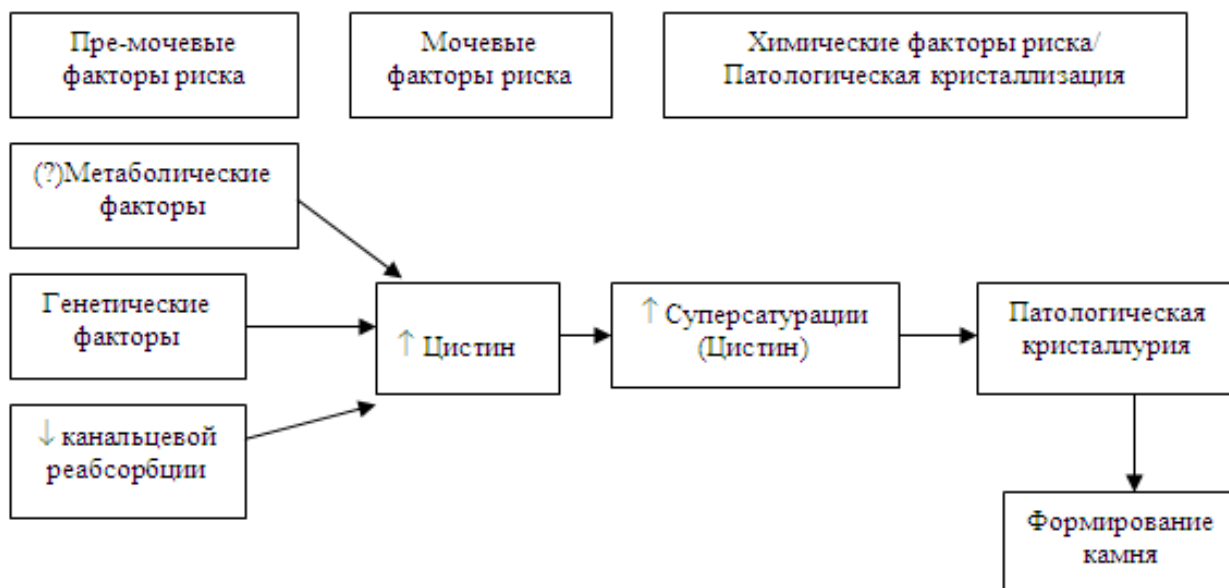


Рисунок 36. Факторы риска камнеобразования из цистина.

Формирование цистиновых камней может встречаться даже у плода, хотя первое проявление наиболее часто происходит во второй декаде жизни. Индивидуальные особенности в диете могут способствовать цистиновому камнеобразованию. Высокая плотность мочи, большое употребление животного белка и натрия хлорида повышают мочевую экскрецию цистина.

Обследование

Лабораторная программа

Анамнез

Семейная цистинурия, наличие цистиновых камней у близких родственников. Первое проявление болезни у маленьких детей или в 15 - 20 лет.

Визуализация

Слабо рентгеноконтрастные камни, визуализируются в виде теней похожих на матовое стекло.

При ультразвуковом исследовании высокая плотность камня с типичной эхо-тенью.

Лабораторная программа

Наличие характерных гексоганальных кристаллов в осадке мочи.

рН мочи в норме.

Положительный цистиновый тест [17]. Количественное определение цистина в моче необходимо лишь в случаях цистинурии для подбора соответствующего лечения. Это возможно только при специальном анализе на выявление этой аминокислоты.

Уровни цистина в моче:

нормальный уровень: 0,17 - 0,33 ммоль/сутки (40 - 80 мг/сутки);

у больных: более чем 4,16 ммоль/сутки (1000 мг/сутки);

начало лечения: \geq 0,8 ммоль/сутки (192 мг/сутки);

предел растворимости: 1,33 ммоль/сутки (320 мг/сутки).

В дополнение к цистинурии могут иметь место дополнительные метаболические аномалии, такие как гиперкальциурия, гипероксалурия и гиперурикурия. Поэтому необходимо следовать стандарту обследования и знать уровень кальция, оксалата и мочевой кислоты. Для исключения мочевой инфекции необходимо выполнить нитритный тест и бактериологическое исследование.

Исследование сыворотки крови

При исследовании сыворотки крови - нормальные уровни биохимических показателей.

Анализ камня

При анализе камня определяется цистин.

Лечение

Повышение риска камнеобразования при данном виде МКБ выражается через активность продуктов (AP) и рассчитывается по формуле:

$$AP_{\text{Cystine}} = \frac{(10^{-\text{pH}})^2 \times C_{\text{Cystine}} \times 0,155}{[1 + (0,39 \times 10^{10} \times 10^{-\text{pH}}) + ((10^{-\text{pH}})^2 \times 3,51 \times 10^{16})]} \quad (11)$$

Несмотря на то, что растворимость цистина повышается при повышении pH мочи (более 7,0), медикаментозный литолиз путем перорального применения лекарственных препаратов достигается редко. Цистиновые камни иногда очень трудно поддаются ДЛТ. Контактные методы дробления являются очень эффективными, однако следует иметь в виду, что установленные после этого стенты и катетеры очень быстро инкрустируются цистином.

Метафилактика

Без соответствующей метафилактики не удастся избежать рецидивирования цистиновых камней.

Цистинурия является наследственным метаболическим дефектом, поэтому необходима адекватная терапия на протяжении всей жизни. Следует применять следующие терапевтические мероприятия:

1. Снижение концентрации цистина путем интенсивного разведения мочи. Для получения растворимого уровня цистина 1,33 ммоль/сутки (320 мг/сутки) при экскреции цистина более чем 4,16 ммоль/сутки (1000 мг/сутки) необходимо добиться объема мочи, по крайней мере, 3,5 л/сутки. В зависимости от активности физической нагрузки и температуры окружающей среды количество употребляемой жидкости должно быть 3,5 - 4,0 л/сутки. Этот объем жидкости должен быть равномерно распределен в течение 24 часов. Рекомендуется выработка привычки употребления жидкости перед каждым мочеиспусканием и перед ночным сном. Предпочтительными являются минеральные воды с высоким содержанием бикарбоната и натрия (HCO₃⁻ - максимально 1500 мг/л и 500 мг/л). Суточный объем можно регулировать почечным чаем, фруктовым чаем, яблочным соком, соком из цитрусовых. Следует ограничивать кофе, чай (не более двух чашек в день). Не следует употреблять соки и лимонады, содержащие сахар, и любые алкогольные напитки.

2. Снижение экскреции цистина путем диеты с низким содержанием протеина и натрия. Учитывая, что цистин образуется при метаболизме метионина, диета с низким содержанием этой аминокислоты будет эффективной. К сожалению, такая диета очень существенно снижает качество жизни из-за бедного рациона продуктов. Пациентам, страдающим цистинурией, лучше придерживаться хорошо сбалансированной диеты с низким содержанием протеина, не превышающим 0,8 г белка на 1 кг массы тела в день. Следует ограничивать употребление богатых протеином продуктов: мяса, рыбы, колбас, яиц, сливок, твердых сыров. Вегетарианская диета соответствует данным требованиям. Овощи, зелень, фрукты и злаки должны быть основными компонентами питания. У детей следует контролировать употребление железа и йода. Детям следует давать одно-два мясных и одно рыбное блюдо в неделю. Экскреция цистина повышается при высоком употреблении соли, поэтому потребление ее следует ограничить. Продукты быстрого приготовления, консервированные продукты, полуфабрикаты содержат большое количество соли и их следует избегать.

3. Повышение растворимости цистина путем алкализации мочи. Растворимость цистина повышается при рН мочи» 7,5 (рис. 37.). Это является успешным терапевтическим моментом.

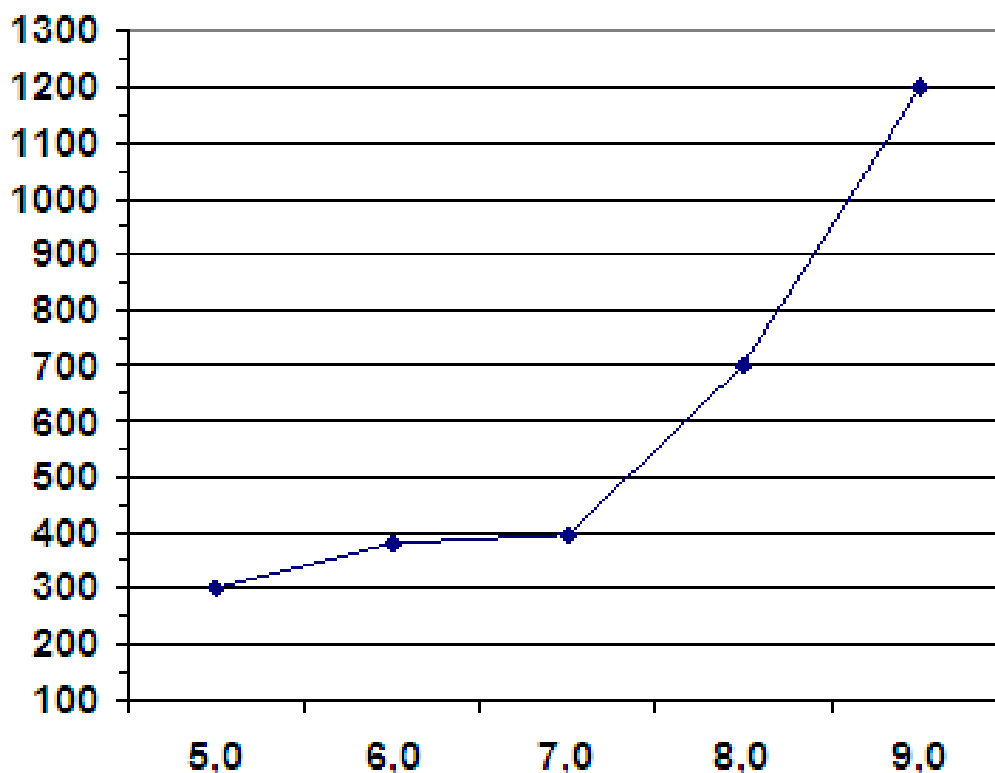


Рис. 37. Растворимость цистина в зависимости от рН мочи

Алкализация мочи достигается регулированием кислотно-основного метаболизма. Противопоказанием к данному мероприятию являются персистирующая инфекция мочевого тракта, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, острый метаболический алкалоз. Побочными эффектами - желудочно-кишечные нарушения и риск формирования фосфатных камней. Назначаются цитратные смеси под контролем рН мочи. Из лекарственных препаратов внимания заслуживают Блемарен и Уралит-У. Также можно назначать натрия бикарбонат, однако, натрий увеличивает гиперкальциурию. Поэтому использование бикарбоната возможно лишь у пациентов, которые толерантны к назначению цитратных смесей.

4. Снижение мочевой концентрации цистина достигается так же с помощью сульфитсодержащих компонентов. Препарат - меркаптопропионилглицин (Tiopronin, Thiola) назначается при экскреции цистина более чем 3,0 - 3,5 ммоль/л (720 - 840 мг/сутки). Этот препарат образует с цистином комплексное соединение. Дозу следует повышать медленно, начиная с 250 мг/день под контролем экскреции цистина, но максимум 2,0 г/сутки. Не следует превышать суточную дозу. Около 20 % пациентов имеют осложнения в виде гастрита, дерматоза, нефротического синдрома.

5. При суточной экскреции цистина менее 3,5 ммоль назначается аскорбиновая кислота в дозе 3 - 5 г/сутки, при экскреции цистина более 3,5 ммоль - Каптоприл в суточной дозе 75 - 150 мг (в зависимости от степени цистинурии). Эти препараты образуют в моче с цистином хелатные комплексы, переводя цистин в растворимую дисульфидную форму. Аскорбиновая кислота назначается при экскреции цистина менее чем 3,0 - 3,5 ммоль/л (720 - 840 мг/сутки). Аскорбиновая кислота способствует превращению цистина в цистеин, который является хорошо растворимой субстанцией. Однако, побочным эффектом применения аскорбиновой кислоты в необходимой терапевтической дозе (3 - 5 г/сутки) может быть фактором риска гипероксалурии. Эффективность аскорбиновой кислоты для профилактики цистинового камнеобразования изучалась в нескольких исследованиях.

В течение всей жизни этим пациентам следует тщательно контролировать сывороточные и мочевые параметры. Сывороточные: креатинин и мочевая кислота. Мочевые: объем и плотность мочи, цистин, рН, нитритный тест, кальций, фосфор, оксалат, мочевая кислота.

Общие принципы метафилактики цистиновых камней представлены ниже:

1. Изменение рН мочи до 7,5 - 8,0;
2. Снижение мочевой концентрации цистина с помощью о увеличения суточного объема мочи» 3,0 л, о снижения употребления натрия с пищей;
3. Преобразование цистина в более растворимые формы:
 - о альфа-меркаптопропионилглицин (10 - 30 мг/кг/день),
 - о D-пеницилламин (15 - 40 мг/кг/день),
 - о аскорбиновая кислота (3 - 5 г/день).

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С МКБ

Гипоцитратурия

Нарушения обмена магния

Гипоцитратурия

Лимонная кислота это трикарболовая кислота с $pK_{a1,2,3}$ - 2.9, 4.3 и 5.6 соответственно. В плазме лимонная кислота содержится преимущественно в виде трёхвалентного аниона Citrate³⁻. Биохимически, цитрат является центральным компонентом цикла трикарболовых кислот (цикл Кребса) в котором АТФ продуцируется из глюкозы и других прдуктов. Внеклеточная (плазменная) концентрация цитрата очень мала и преимущественно определяется кальциевыми, натриевыми и магниевыми солями. Кишечная абсорбция - важнейший источник поступления цитрата, а печень и почки - главные органы, где происходит метаболизм и экскреция. Плазменный уровень цитрата увеличивается транзиторно после нефрэктомии. Почечный тканевой уровень цитрата гораздо более плазменного по данным большинства исследователей. Интерес урологов к цитрату объясняется его ингибирующей ролью при кальциевом уrolитиазе. Лимонная кислота - ингибитор образования кальциевых камней. Связываясь с кальцием, лимонная кислота снижает риск преципитации кальция оксалата и фосфата. Механизм ингибирования заключается в подавлении процессов кристаллизации и образовании комплексных соединений, за счет которых происходит снижение сатурации солей кальция.

Цитрат свободно фильтруется в почечных клубочках. У человека примерно 10 - 35 % профильтровавшегося цитрата экскретируется с мочой. Цитрат является главным органическим анионом мочи. Реабсорбированный цитрат полностью метаболизируется до CO₂ и H₂O, что обеспечивает до 10 % оксидации мочи. Таким образом, мочевой цитрат - это цитрат, который был профильтрован и не был реабсорбирован. Поэтому количество мочевого цитрата преимущественно определяется реабсорбцией и в меньшей мере фильтрацией, т.к. концентрация цитрата в плазме низкая.

Гипоцитратурия как возможный причинный фактор нефролитиаза присутствует в 19 - 63 % случаев МКБ. У этих больных суточная экскреция цитрата была менее 350 мг. Известно, что цитрат является ингибитором кристаллизации оксалата и фосфата кальция. Принятый внутрь цитрат метаболизируется до бикарбоната, поэтому используется как средство, подщелачивающее мочу и увеличивающее уровень цитрата в моче.

Факторы, нарушающие почечную экскрецию цитрата.

Повышение экскреции

Алкалоз, щелочной пищевой избыток, литий, кальцитонин, витамин D, кальций.

Снижение экскреции

Ацидоз, диарея или мальабсорбция, физическая нагрузка, кислотный пищевой избыток, снижение калия, голодание.

Нарушения обмена магния

Считается, что нефролитиаз сопровождается гипомагниурией и встречается примерно у 30 - 50 % больных МКБ. Магний является активатором многих ферментов, оказывает влияние на выделение щавелевой кислоты и повышает растворимость фосфата кальция. Магний также регулирует стабильность мочи как пересыщенного раствора и препятствует кристаллизации. Концентрация магния колеблется в достаточно узких пределах и нарушения его обмена случаются при недостатке его в пище, нарушениях всасывания и функции почек. Схематично обмен магния представлен на рис. 38.



Рис. 38. Метаболизм магния в организме человека.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

[Аналитическая программа для пациентов с мочекаменной болезнью](#)

[Стандартизация преаналитического этапа исследования](#)

[Биохимическое исследование крови и мочи](#)

[Общий анализ мочи](#)

[Общий анализ крови](#)

[«Морфология мочи» при МКБ](#)

Многофакторность метаболических нарушений при МКБ делают этиологическую диагностику достаточно затруднительной и оценка причинных факторов, приводящих к образованию камня до настоящего времени не является рутинной. После деструкции и элиминации камня рецидив камнеобразования наблюдается у 50 % пациентов. Все споры о том, стоит ли проводить сложную диагностику направленную на поиск причины камнеобразования в конечном итоге заканчиваются мнением: **пациентов с высоким риском образования камней необходимо выявлять для правильного подбора лечения и предупреждения рецидивов МКБ.**

Такие расстройства как подагра, почечный канальцевый ацидоз, гипероксалурия, гиперпаратиреоз, инфекция мочевого тракта, цистинурия, гиперурикурическая гиперкальциурия, должны быть идентифицированы.

Большинству из этих состояний возможно подобрать специфические и эффективные схемы лечения, что несомненно, снизит число рецидивов и необходимость выполнения манипуляций по деструкции и элиминации камней.

Диагностика метаболических нарушений требует два или три визита, в зависимости от того, выполняются ли тесты с нагрузкой кальцием и аммония хлоридом (рисунок 39).



**Рисунок 39. Диагностический алгоритм консультирования пациентов с МКБ.
Первый визит:**

анамнез (возраст, когда был установлен диагноз МКБ, прицельно спросить о воспалительных заболеваниях кишечника, подагре, перенесенных операциях, саркоидозе, повышенной функции паращитовидных желез, диете) см. таблицу 10.

общий анализ крови

общий анализ мочи

биохимический анализ крови

биохимический анализ мочи (24-х часовая проба, 16 и 8-часовые пробы, разовая порция мочи с расчетом соотношений к креатинину)

микробиологическое исследование мочи.

Второй визит:

Если нет метаболических аномалий, консультирование пациента и рекомендации. Если выявлены нарушения, дополнительные исследования:

паратгормон

нагрузочный тест с кальцием [103]

нагрузочный тест с аммония хлоридом [117]

Аналитическая программа для пациентов с мочекаменной болезнью

Классификация калькулезных образований представлена в таблице 8. Перечень лабораторных тестов для различных категорий представлен в таблицах 22 и 23 [117, 120].

Таблица 22 - Аналитическая программа для категорий So, Rmo

Рекомендации по исследованию в группах Rs, S res, Rm res, Risk даны в таблице 23.

Сбор мочи для этого исследования следует проводить не ранее, чем через 4 недели после деструкции камня или устранения обструкции, и не следует выполнять при наличии инфекции и гематурии.

Таблица 23 - Аналитическая программа для категорий Rs, S res, Rm res, Risk

Таким образом, если определить необходимые врачу результаты лабораторных тестов, то возникнет необходимость выполнить следующие виды лабораторных исследований по двум программам:

программа общего обследования

программа полного метаболического исследования.

Программа общего обследования

Показания: все пациенты, которые имеют даже единичный конкремент, должны быть подвергнуты скрининговому лабораторному тестированию, которое включает:

полный анализ крови

анализ мочи

бактериологическое (культуральное) исследование мочи

УЗИ, урография

цистиновый тест.

исследование 24-часовой порции мочи (кальций, фосфор, мочевая кислота, креатинин, оксалат*, цитрат*)

*желательно, но из-за сложности методик может выполняться в специализированных лабораториях

Программа полного метаболического обследования

Показания:

явные метаболические нарушения;

появление новых конкрементов (УЗИ, в/венная урография);

явный рост конкремента (УЗИ, в/венная урография);

отхождение мелких камней (в течение последнего года);

наличие камня у ребенка.

Полное метаболическое обследование включает:

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

бактериологическое (культуральное) исследование мочи;

pH профиль мочи в течение суток;

биохимическое исследование сыворотки крови (общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, глюкоза, общий кальций, магний, неорганический фосфор, моче́вая кислота, калий, натрий, хлор);

биохимическое исследование мочи (кальций, фосфор, моче́вая кислота, креатинин, оксалат);

цистиновый тест;

нагрузочный тест с кальцием;

нагрузочный тест с аммония хлоридом.

Третий визит:

На третьем визите врач оценивает результаты проведенных исследований и консультирует больного.

Стандартизация преаналитического этапа исследования

Диагностика метаболических нарушений у пациентов с уролитиазом требует учета ряда факторов, влияющих на содержание в сыворотке крови и моче креатинина, кальция, фосфора, магния, моче́вой кислоты и оксалатов.

Факторы питания. Относительные изменения концентрации исследуемых веществ в сыворотке крови через два часа после приема обычной пищи не превышает 5 % и не являются клинически значимыми при метаболической диагностике пациентов с мочекаменной болезнью. Однако диета с повышенным содержанием кальция, фосфора, магния, оксалата может существенным образом повлиять на концентрацию данных аналитов. При употреблении большого количества белковой пищи увеличивается уровень моче́вой кислоты в сыворотке крови. Углеводы усиливают выведение кальция и магния из организма. В свою очередь, голодание и недостаточное питание могут изменить концентрацию исследуемых субстанций клинически значимым образом. Во время голодания повышается уровень сывороточного креатинина и моче́вой кислоты. При голодании свыше 48 часов существенным образом повышается концентрация моче́вой кислоты в сыворотке крови, что обусловлено снижением ее клиренса в результате кетонемии. Экскреция креатинина с мочой увеличивается, тогда как выведение кальция и фосфатов снижается.

Положение тела. Изменение положения тела сказывается на концентрации больших молекул (белков), клеток, ферментов и малых молекул, связанных с белком. Концентрация общего и ионизированного кальция в сыворотке крови вследствие частичного связывания белком при переходе из положения лежа в положение стоя меняются различным образом. Концентрация ионизированного кальция не зависит от положения тела, а содержание общего кальция возрастает на 5-10 % при переходе из положения лежа в положение стоя. В пробах, взятых у пациента, находящегося в положении сидя, отмечаются промежуточные значения. Постельный режим и гиподинамия вызывают гиперкальциурию. В результате 6-недельного пребывания пациента на постельном режиме экскреция кальция может возрастать в 2-4 раза.

Физические упражнения. При физических нагрузках наблюдается повышение концентрации моче́вой кислоты в сыворотке крови вследствие снижения ее экскреции с мочой из-за повышения концентрации лактата. Степень выраженности данных изменений зависит от степени тренированности организма, состояния мышечной массы, интенсивности нагрузки.

Влияние консервантов. Анализ мочи следует проводить в течение одного часа после взятия пробы. Это имеет существенное значение, как для адекватного биохимического тестирования, так и для морфологической оценки осадков мочи, стабильность которых зависит от pH и осмолярности мочи. При физиологическом значении pH кальций, оксалат и

мочевая кислота имеют тенденцию к образованию кристаллов. При недостаточной стабилизации мочи происходит распад глюкозы, мочевины и цитрата в моче [10].

Для более длительного хранения мочи необходимо предотвратить протекание в ней химических реакций, используя различные консерванты:

раствор тимола (стабилизирует большинство компонентов);

азид натрия (10 ммоль/л) (стабилизирует глюкозу, мочевины, мочевую кислоту, цитрат, калий, оксалат, кальций);

соляная кислота (стабилизирует кальций, магний, фосфаты);

Не существует какого-то одного консерванта, способного стабилизировать все группы соединений в моче. Для отдельных аналитов необходимы специальные виды консервантов.

Суточные колебания. Некоторые вещества обнаруживают тенденцию к колебаниям их концентрации в течение суток. Максимум экскреции кальция и магния приходится на утренние часы. Амплитуда суточных колебаний содержания неорганического фосфора: в сыворотке крови составляет 30-40 % (максимум-2-4 часа, минимум 8-12 часов), в моче - 60-80 % (максимум-18-24, минимум - 4-8 часов).

Лекарственное обеспечение. В результате лечебных воздействий на организм пациента различают физиологическую или фармакологическую вариацию, связанную с процессами в организме пациента, и технологическую, отражающую взаимодействие лекарственного препарата с аналитом или реагентами в процессе проведения анализа. Независимо от механизма воздействия влияние лекарственных препаратов на лабораторные показатели может быть существенным (Приложение 2).

Кальций активно взаимодействует с цитратом и лактатом, что следует учитывать при повышении их содержания в крови, например, при гипоксии, хронической почечной недостаточности, переливании донорской плазмы и т.д. . .

Значительное снижение концентрации сывороточного кальция и магния отмечается при беременности. У женщин в период менструации снижается уровень неорганического фосфора в сыворотке крови.

Исходя из изложенного, при проведении метаболической диагностики мочекаменной диагностики следует соблюдать важные правила преаналитического этапа исследования:

пробы следует брать в период времени между 7 и 9 часами утра;

взятие проб желательно выполнять через 12 часов после последнего приема пищи;

должны быть отменены лекарственные препараты, влияющие на результаты исследования;

пробы следует брать до проведения тех диагностических и лечебных процедур, которые способны оказать влияние на результаты теста;

накануне обследования должна соблюдаться обычная диета;

доставка пробы в лабораторию должна осуществляться максимально быстро;

оценка результатов лабораторных исследований должна осуществляться с учетом биологического своеобразия организма пациента.

сбор мочи для исследования следует проводить не ранее, чем через 4 недели после деструкции камня или устранения обструкции, и не следует выполнять при наличии инфекции и гематурии.

Биохимическое исследование крови и мочи

Кровь для исследования берется утром натощак из яремной вены, спустя 12-14 часов после последнего приема пищи. Отделение эритроцитов от сыворотки проводится методом центрифугирования при 1500 об/мин в течение 10 мин. (не позже одного часа с момента взятия крови).

Для диагностики метаболических нарушений у больных с мочекаменной болезнью проводится исследование 24-часовой порции мочи (таблица 24).

Таблица 24. Биохимический анализ суточной мочи

Сбор и исследование суточной мочи трудоемко, достаточно неудобно, требует наличия специальной лабораторной посуды и использования консервантов мочи. Применение консервантов может повлиять на результаты исследования. Кроме того, неправильный сбор мочи приводит к существенным ошибкам при анализе полученных результатов.

Альтернативой изучению суточной экскреции мочи является определение относительных биохимических показателей в утренней порции мочи. С этой целью в ней определяют концентрацию (ммоль/л) кальция, магния, неорганического фосфора, мочевой кислоты, оксалатов и рассчитывают концентрацию вышеперечисленных веществ по отношению к концентрации креатинина в моче (ммоль/л). Концентрация креатинина является постоянной величиной, которая зависит от клубочковой фильтрации, массы тела и возраста. У мужчин уровень креатинина (молекулярная масса 113,12) составляет примерно 0,17 - 0,24 ммоль/кг/сут (19,2 - 27,2 мг/кг/сут), а у женщин 0,13 - 0,19 ммоль/кг/сут (14,7 - 21,5 мг/кг/сут). Суточная экскреция мочевого креатинина может быть рассчитана с помощью формул Cockcroft и Gaut [101]: у мужчин мочевого креатинин мг/сут = $(28 - 0,20 \times \text{возраст в годах}) \times \text{вес в кг}$; у женщин мочевого креатинин мг/сут = $(23,8 - 0,175 \times \text{возраст в годах}) \times \text{вес в кг}$.

Определение общего кальция

Более 80 % мочевых камней содержат в своем составе кальций и образуются вследствие повышения его уровня в моче. С мочой у здорового человека выделяется менее 2 % профильтрованного кальция [13]. Основная часть кальция реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах. Дистальная реабсорбция усиливается под влиянием ряда факторов: паратгормона, метаболического алкалоза, витаминов группы В. Это приводит к гиперкальциемии. Метаболический ацидоз, гипофосфатемия угнетают реабсорбцию кальция, что способствует гиперкальциурии. Витамины группы В, кроме того, оказывают влияние на кишечник, повышая всасывание кальция.

Требование к пробе.

Сыворотка натощак; брать кровь при минимальном пережатии вены, без мышечной нагрузки или после восстановления кровообращения в течение более 1 минуты. Кальций стабилен в сыворотке крови в течение 24 ч при комнатной температуре (18-25 С), одну неделю при 2-8 С, в замороженном состоянии (- 20 С) 5 месяцев (пробы нельзя многократно размораживать).

Мочу перед определением кальция нужно подкислять до pH 2 для растворения солей кальция.

Методы определения.

Приблизительно 40% кальция связано с белком, преимущественно с альбумином. Остальная часть - свободная, либо формирует комплексы с органическими и неорганическими соединениями. Наибольшее значение для диагностики мочекаменной болезни играет измерение общего кальция. В настоящее время существует множество методов количественного определения кальция: атомно-абсорбционная спектроскопия, пламенно-фотометрический, флуориметрический и колориметрический методы. Принципы методов указаны в таблице 25. Наиболее чувствительным и точным методом является атомно-абсорбционная спектроскопия.

Таблица 25. Биохимические методы определения кальция.

ОПРЕДЕЛЯЕМОЕ ВЕЩЕСТВО ИЛИ ИОН	МЕТОД	ПРИНЦИП МЕТОДА	ПРИМЕЧАНИЯ
Ca ²⁺	Атомно-абсорбционная спектрофотометрия (ААС)	Измерение поглощения света возбужденными ионами Ca ²⁺ $\text{Ca}^{++} \xrightarrow{2e^-} \text{Ca} \xrightarrow{h\nu} \text{Ca}^*$	Референтный метод
	Спектрофотометрический метод	Измерение светопоглощения комплекса Ca ²⁺ -орто-крезолфталеин при 578 нм [*] Ca ²⁺ + о-крезолфталеин → комплекс (λ = 578 нм)	Определению мешают билирубин, некоторые лекарственные препараты
	Флуориметрическая комплексометрия	Измерение тушения флуоресценции в реакции Ca ²⁺ + кальцеин → Ca-кальцеин Ca ²⁺ -кальцеин + EGTA → Ca ²⁺ -EGTA + кальцеин	Возможно паразитное тушение флуоресценции

В клинической практике широко применяют унифицированный колориметрический метод с о-крезофталеинкомплексом для определения кальция в сыворотке и моче. В кислых растворах хромофор формирует окрашенный комплекс с ионами кальция, с максимумом абсорбции на 578 нм. Определению кальция данным методом мешают соли тяжелых металлов и магний. Для повышения точности измерений к раствору добавляют цианистого калия, сульфат или ацетат натрия.

Оценка результатов. Нормальные величины в утренней пробе мочи: (кальций (ммоль/л)/креатинин (ммоль/л)): женщины - 0,06-0,50, мужчины - 0,04-0,52.

Наличие гиперкальциурии у здорового человека является фактором потенциального кристалло- и камнеобразования в мочевых путях. Существует 4 вида гиперкальциурии: абсорбтивная, почечная, резорбтивная и диетическая. Любой из этих типов гиперкальциурии является фактором риска образования кальциевых камней. В зависимости от патогенетических механизмов выделяют три основные группы гиперкальциурии:

1. Гиперкальциурия с гиперкальциемией (первичный гиперпаратиреоз);
2. Гиперкальциурия без гиперкальциемии (идиопатическая гиперкальциурия, почечный канальцевый ацидоз, губчатая почка, синдром Иценко-Кушинга, применение кортикостероидов);
3. Гиперкальциурия как с гиперкальциемией, так и без нее (высокие пищевые нагрузки кальцием, передозировка витамина D, саркоидоз, болезнь Педжета, карцинома, саркома или миелома, гиперпаратиреоз).

Тест с кальциевой нагрузкой

С целью уточнения формы гиперкальциурии применяется тест с кальциевой нагрузкой, суть которого заключается в ограничении приема кальция в течение 2-х дней. Утром натощак проводится исследование мочи. Затем пациент принимает 1 г кальция глюконата и через 4 часа после применения препарата опять исследуется моча. В ней исследуются уровни кальция и креатинина, и рассчитывается их соотношение: кальций (ммоль/л) / креатинин (ммоль/л) [103].

Нормальные величины: до нагрузки «0,34 (М «0,36, Ж «0,31), после «0,56.

Абсорбтивная гиперкальциурия

Абсорбтивная гиперкальциурия: до нагрузки «0,34, после» 0,56

Наиболее частая метаболическая аномалия, которая обнаруживается у 50-60 % больных с камнями из кальция оксалата. Считается, что у этих пациентов имеется повреждение интестинального ответа на витамин D, следствием чего является повышенная абсорбция кальция, повышение его уровня в сыворотке крови, снижение паратиреоидной функции и как результат повышение кальция, экскретируемого почками. Абсорбтивная гиперкальциурия наблюдается при саркоидозе [42].

Почечная гиперкальциурия

Почечная и резорбтивная гиперкальциурия: до нагрузки»0,34, после»0,56

Встречается примерно у 10 % пациентов с мочекаменной болезнью. Точная причина почечной потери кальция неизвестна, однако очевидна несостоятельность дистальных канальцев регулировать уровень кальция (нарушение процессов реабсорбции). 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

1. 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 [97, 104, 105].

2. Переломы костей с длительной иммобилизацией. В данном случае гиперкальциурия связана с повышенной резорбцией кальция из костей за счет усиления активности остеобластов и остеокластов в зоне перелома. Кроме того, вынужденная гиподинамия приводит к уменьшению концентрации в крови молочной кислоты, что приводит к изменению минерального обмена с целью поддержания постоянства кислотно-основного состояния.

3. Болезнь Кушинга. Гиперпродукция глюкокортикоидов и минералокортикоидов приводит к резорбтивным процессам в кости (остеопороз) и увеличению мочевого экскреции кальция и магния.

4. Гипертиреоз. Гормон щитовидной железы (тироксин), оказывая непосредственное ренотропное действие, усиливает фильтрацию и уменьшает реабсорбцию воды. Повышенная продукция тироксина снижает всасывание ионов кальция эпителием кишечника. Развивающаяся гипокальциемия приводит к вторичному гиперпаратиреозу и усилению резорбции кальция из костной ткани.

5. Миеломная болезнь. Опухолевая, инвазирующая пролиферация плазмоцитов приводит к деструкции кости с резорбцией кальция и фосфора и усилению их экскреции [71].

Определение неорганического фосфора.

Регуляция метаболизма фосфора в организме осуществляется теми же гормональными факторами, что и обмен кальция: паратгормон, кальцитонин и витамин D. Фильтрации в клубочках подвергается от 3 до 20 % фосфатов. До 80 % профильтрованного фосфата реабсорбируется эпителием проксимальных отделов почечных канальцев. На эти процессы влияет целый ряд факторов, приводящих к гиперфосфатурии: перегрузка организма фосфатами с пищей, гиперпаратиреоз, гипергидратация организма, гиперкальциемия, нарушение кислотно-щелочного равновесия (алкалоз), инфекция мочевого тракта (протей, синегнойная палочка и др.), семейная предрасположенность (доминантный признак, сцепленный с X - хромосомой).

Прослеживается два механизма реабсорбции фосфатов, один из которых подавляется паратгормоном и возникает "фосфатурический эффект", другой стимулируется кальцием. Фосфатурия повышается в условиях алкализации мочи. Кальцитонин подавляет реабсорбцию фосфатов и таким образом оказывает фосфатурический эффект.

Требование к пробе.

Сыворотку следует отделять от сгустка так быстро, насколько это возможно. Неорганический фосфат стабилен в сыворотке крови в течение 1 недели при температуре 2-8 С, 3 недели в замороженном состоянии (- 20 С).

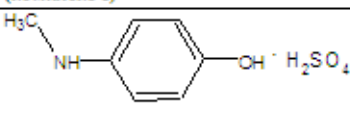
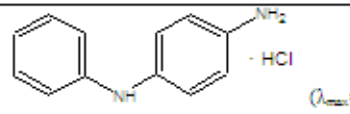
Мочу перед определением неорганического фосфора нужно подкислять до рН «3».

Методы определения.

Концентрация неорганического фосфора в сыворотке во многом зависит от функции паращитовидных, щитовидных желез, регулирующего влияния витамина D и функции почек. Определение содержания фосфатов в сыворотке крови также необходимо для интерпретации нарушений метаболизма кальция.

В таблице 26 приведено два основных подхода для измерения фосфора: классическое образование фосфолибдата и его последующее восстановление, и ферментативный подход.

Таблица 26. Биохимические методы определения фосфора.

ОПРЕДЕЛЯЕМОЕ ВЕЩЕСТВО ИЛИ ИОН	МЕТОД	ПРИНЦИП МЕТОДА	ПРИМЕЧАНИЯ
PO ₄ ³⁻	Спектрофотометрический метод с восстановлением фосфолибдата	$PO_4^{3-} + MnO_4^{2-} \rightarrow MoPO_4$ (комплекс 1) $MoPO_4 + \text{восстанавливающий реагент} \rightarrow \text{комплекс 2}$ (комплекс 1)	
	Восстанавливающие реагенты	 $(\lambda_{max} = 340 \text{ нм})$	Ложные результаты при липемии, гемоглобинемии
		 $(\lambda_{max} = 740 \text{ нм})$	Высокочувствительный, окраска стабильна
	Ферментативный метод	$HPO_4^{2-} + \text{инозин} \xrightarrow{\text{ПНП}} R-1-P + H$ $H + 2H_2O + O_2 \xrightarrow{\text{XO}} UA + 2H_2O_2$ $2H_2O_2 + \text{хромоген} \rightarrow \text{пурпурный комплекс}$ $(D_{max} = 555 \text{ нм})$	Точный, высокочувствительный

ПНП – пурин нуклеозид фосфорилаза, R-1-P – рибоза-1-фосфат; UA – мочевая кислота; XO – ксантин оксидаза; H – гипоксантин

Для определения фосфатов в биологических жидкостях наибольшее распространение получили колориметрические методы, основанные на образовании фосфорно-молибдатного комплекса. В качестве восстановителей, необходимых для его формирования, применяется серная кислота.

Оценка результатов. Нормальные величины в утренней пробе мочи: (фосфор (ммоль/л)/креатинин (ммоль/л)): женщины - 0,37-3,46, мужчины - 0,22-4,02.

Количество фосфатов в моче зависит от их содержания в пище, активной канальцевой реабсорбцией и величины клубочковой фильтрации. Угнетают реабсорбцию фосфора и повышают фосфатурию перегрузка организма фосфатами с пищей, гиперпаратиреоз, гидратация организма, гиперкальциемия, нарушение кислотно-основного равновесия.

Определения магния

Магний называют "естественным физиологическим блокатором кальция", так как он способствует снижению концентрации кальция [13]. Ион магния является активатором многих ферментов, оказывает влияние на выделение щавелевой кислоты и повышает растворимость фосфата кальция. Считается, что нефролитиаз сопровождается гипомагниурией и встречается примерно у 30-50 % больных МКБ. Магний также регулирует стабильность мочи от пересыщенного раствора и препятствует кристаллизации.

Требование к пробе.

Образцы забирать в неметаллическую посуду

Сыворотку следует отделять от сгустка так быстро, насколько это возможно. Не допускать гемолиза и венозного стаза. Образец стабилен в охлажденном состоянии в течении несколько дней.

Мочу перед определением магния нужно подкислять до pH «3-4».

Методы определения

Около 50-60 % магния находится в костной ткани. Миграция его в костную ткань и из нее происходит с ионами кальция. Концентрация магния в клетке выше, чем в межклеточной жидкости, таким образом, миграция в и из клетки происходит при тех же условиях, что и для фосфора.

Методы исследования магния сходны с определением концентрации кальция (таблица 27). Наиболее чувствительным и точным методом является атомно-абсорбционная спектрофотометрия. Однако, этот метод не удобен для анализа большого количества образцов.

Таблица 27. Биохимические методы определения магния.

ОПРЕДЕЛЯЕМОЕ ВЕЩЕСТВО ИЛИ ИОН	МЕТОД	ПРИНЦИП МЕТОДА	ПРИМЕЧАНИЯ
Mg ²⁺	ААС	Измерение поглощения света возбужденными ионами Mg ²⁺ $\text{Mg} \xrightarrow{+2e} \text{Mg} \xrightarrow{h\nu} \text{Mg}^*$	Референтный метод
	Спектрофотометрический метод	Измерение светопоглощения комплекса Mg ²⁺ -кальмагит при 532 нм	Ложные результаты при липемии
		Измерение светопоглощения комплекса Mg ²⁺ -ксилидиловый синий при 520 нм*	Тест высокочувствительный, недопустим гемолиз образца
	Энзиматический метод	$\text{Mg-ATP} + \text{D-глюкоза} \rightarrow \text{D-глюкоза-6-Ф} + \text{MgADP}$ $\text{NADP}^+ + \text{D-глюкоза-6-Ф} \rightarrow \text{NADPH} + \text{H}^+ + \text{D-глюконалактон-6-Ф}$	Адаптирован для автоматического анализатора, точен, высокочувствителен
Флуориметрия	Измерение флуоресценции комплекса Mg ²⁺ -кальцеин ($\lambda_{exc} = 420 \text{ нм}$, $\lambda_{em} = 530 \text{ нм}$)	Высокочувствителен, возможно паразитное тушение флуоресценции	

Одним из распространенных методов определения концентрации ионов магния в сыворотке крови и моче является неферментативный спектрофотометрический метод, базирующийся на образовании комплекса Mg²⁺-ксилидиловый синий.

Оценка результатов. Нормальные величины в утренней пробе мочи (магний (ммоль/л)/креатинин (ммоль/л)): женщины - 0,05-0,55, мужчины - 0.02-0.58.

Гипомагниурия возникает при недостаточном содержании магния в пище, при полиурии, профузных поносах и др.

Определение мочевой кислоты

Мочевая кислота является продуктом метаболизма пуриновых оснований в организме человека. С клинической точки зрения можно разделить три типа нарушений пуринового обмена. Первый тип обусловлен повышенным синтезом мочевой кислоты в организме (метаболический путь). Второй тип возникает вследствие снижения выделения мочевой кислоты почками (почечный тип). Третий тип характеризуется гиперпродукцией мочевой кислоты и замедленным выделением ее почками (смешанный тип).

Выделение мочевой кислоты с мочой обеспечивает основные почечные функции - реабсорбцию, секрецию, экскрецию. Поступающая в почки мочевая кислота полностью фильтруется в клубочках, а затем почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. После этого она секретируется в канальцах и вторично подвергается реабсорбции в их дистальных отделах. Лишь 1-12 % мочевой кислоты выводится с мочой [13].

Реакция мочи является одним из наиболее существенных факторов в патогенезе образования камней из мочевой кислоты. Мочевая кислота в недиссоциированной форме относительно нерастворима, но в диссоциированной форме растворимость ее резко возрастает. Это означает, что при слабокислой или нейтральной реакции мочи мочевая кислота даже при высокой концентрации не выпадает в осадок и находится в ионизированном (растворенном) состоянии. При снижении pH мочи растворимость мочевой кислоты резко падает, так как большая часть ее переходит в неионизированную форму, которая плохо растворима и легко выпадает в кристаллический осадок. Процесс насыщения мочи мочевой кислотой и ее солями, и кристаллообразование зависит не от абсолютного количества выводимой мочевой кислоты, а от pH, ионного состава, осмотичности.

Требование к пробе

Сыворотку следует отделять от сгустка так быстро, насколько это возможно. Сыворотка стабильна 3-5 дней при 4 С.

Мочу не охлаждать. Добавить NaOH для сохранения щелочной реакции мочи.

Методы определения. Среди известных методов определения концентрации мочевой кислоты различают: колориметрические, основанные на способности мочевой кислоты давать окрашенные соединения при восстановлении ряда веществ; прямые фотометрические, базирующиеся на регистрации абсорбции мочевой кислоты при длине волны 293 нм и ферментативные (энзиматические) методы, в основе которых лежит расщепление мочевой кислоты ферментом уриказой до аллантаина (таблица 28). Наиболее специфичным и точным методом определения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче является ферментативный метод с применением уриказы, расщепляющей мочевую кислоту.

Таблица 28. Биохимические методы определения мочевой кислоты.

ОПРЕДЕЛЯЕМОЕ ВЕЩЕСТВО ИЛИ ИОН	МЕТОД	ПРИНЦИП МЕТОДА	ПРИМЕЧАНИЯ
Мочевая к-та	Спектрофотометрический метод с окислением хромогенного субстрата* (D _{max} = 520 нм)	$\begin{array}{l} \text{мочевая к-та} + \text{O}_2 \xrightarrow[\text{-CO}_2]{2 \text{ H}_2\text{O, уриказа}} \text{аллантаин} + \text{H}_2\text{O}_2 \\ 2\text{H}_2\text{O}_2 + \text{субстраты} \rightarrow \text{окрашенный хинонимин} + \text{H}_2\text{O} \end{array}$	
	Дифференциальная абсорбция	$\begin{array}{l} 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 + \text{мочевая кислота} \xrightarrow{\text{уриказа}} \text{аллантаин} + \text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}_2 \\ (\text{D}_{\text{max}} = 290 \text{ нм}) \\ (\text{отсутствие D}_{\text{max}} = 290 \text{ нм}) \end{array}$	Наиболее специфичен
	Колориметрический метод	$\begin{array}{l} 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 + \text{мочевая кислота} \xrightarrow{\text{уриказа}} \text{аллантаин} + \text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}_2 \\ 2\text{H}_2\text{O}_2 + \text{краситель} \rightarrow \text{окрашенный комплекс} + 4\text{H}_2\text{O} \end{array}$	Различная специфичность
	Спектрофотометрический метод с фосфорновольфрамовой к-той:	$\text{Мочевая к-та} + \text{фосфорновольфрамовая к-та} + \text{O}_2 \rightarrow \text{аллантаин} + \text{CO}_2 + \text{вольфрамовая синь} \quad (\text{D}_{\text{max}} = 700 \text{ нм})$	Малоспецифичен

Оценка результатов. Нормальные величины (мочевая кислота (ммоль/л)/креатинин (ммоль/л)): женщины - 0.11-0.47, мужчины - 0.07-0.51.

Основные причины гиперурикурии - эндогенная гиперпродукция или дефект почечной экскреции мочевой кислоты. Мочекислый диатез (идиопатический) может наблюдаться в двух вариантах. При первом пациенты имеют нормальный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, но хронически низкий pH мочи без нормальной вариации. Второй вариант характеризуется гиперурикурией без гиперурикемии. Чаще данное состояние вызывает прием урикурических препаратов (салицилаты, тиазиды, рибоксин) или прием продуктов богатых пуринами (мясо молодых животных, сардины и др.)

Распространенность гиперурикемии по данным разных авторов составляет 8-13,9 %. Различают наследственную и приобретенную гиперурикемию. К наследственной относят первичную подагру и семейную гиперурикемию. Генетически обусловленный биохимический дефект передается по наследству как доминантный признак. Однако только у 26 % больных подагрой имеет место гиперурикурия и у 22 - 25 % больных - мочекислый уролитиаз. На частоту уролитиаза при подагре влияет не только гиперпродукция эндогенной мочевой кислоты, но и дефект почечной экскреции мочевой кислоты (в норме с мочой выводится лишь 1 -12 % мочевой кислоты), а также диета богатая пуринами.

Приобретенная гиперурикемия наблюдается при заболеваниях с повышенным распадом клеток, который чаще всего имеет место при миелопролиферативных болезнях (лейкозы, лимфомы), острым гепатите, острой дистрофии печени, ожоговой болезни, пороках сердца

с полицитемией, гемоглобинопатиях, а также при химиотерапии по поводу злокачественных новообразований.

Определение креатинина

Требование к пробе.

Негемолизированная сыворотка или плазма крови стабильна в охлажденном виде в течении суток. Для длительного хранения заморозить.

Моча стабильна в охлажденном виде до 4 дней. Для длительного хранения заморозить.

Методы определения

Одним из самых распространенных методов в клинической диагностике определения концентрации креатинина в сыворотке крови и моче является применение модификации классической реакции Яффе (таблица 29). В результате реакции креатинина и пикриновой кислоты в щелочной среде образуется окрашенный комплекс.

Таблица 29. Биохимические методы определения креатинина.

ОПРЕДЕЛЯЕМОЕ ВЕЩЕСТВО ИЛИ ИОН	МЕТОД	ПРИНЦИП МЕТОДА	ПРИМЕЧАНИЯ
Креатинин	Спектрофотометрический, количественный, кинетический метод (реакция Яффе)	Креатинин + пикриновая кислота → окрашенный комплекс (D _{max} = 505 нм)	Возможна адаптация для автоанализатора
	Энзиматический метод с использованием креатинин-амидогидролазы	$\text{Креатинин} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{СА}} \text{креатин}$ $\text{Креатин} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{СА}} \text{сакрозин и мочевины}$ $\text{Сакрозин} + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{СО}} \text{глицин} + \text{формальдегид} + \text{H}_2\text{O}_2$ $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{лейкокрашитель} \rightarrow \text{окрашенный краситель} + \text{H}_2\text{O}$	Используется преимущественно в «сухих» тест-системах

СА - креатинин амидогидролаза; СО - сакрозин оксидаза

Определение мочевины

Требование к пробе.

Сыворотка или плазма стабильна до 24ч при комнатной температуре, несколько дней при 4-6 С и до 2-3 месяцев при заморозке.

Моча стабильна в охлажденном состоянии до 4-8 С 4 дня либо для устранения действий бактерий использовать в качестве консерванта тимол.

Методы определения.

Исследование концентрации мочевины в сыворотке крови и моче служит важным критерием оценки функций печени и почек, а также соотношения процессов анаболизма и катаболизма белков в тканях. Методы определения содержания мочевины подразделяют на две основные группы: ферментативные (уреазные) и неферментативные (газометрические или гипобромитные; ксантгидриловые; диацетилмонооксимные; гипохлоритные).

Наиболее точными и специфичными способами определения концентрации мочевины являются ферментативные (уреазные) методы. Уреаза гидролизует мочевины с образованием аммиака и углекислого газа. Выделенный аммиак определяется фотометрически по окрашенному продукту химической реакции.

Определение оксалатов в моче

При соединении аниона щавелевой кислоты с катионом кальция образуется плохо растворимая соль - оксалат кальция в виде моногидрата (вевелит) или дигидрата (ведделит). При нейтральном рН только 0,67 мг кальциевой соли щавелевой кислоты может быть растворено в 100 мл воды. Растворимость кальция оксалата практически не зависит от изменений рН мочи, поэтому суперсатурация этой солью важнейшее условие камнеобразования.

Щавелевую кислоту сыворотки крови можно разделить на экзогенную, которая поступает в организм в результате абсорбции из ЖКТ (30 %), и эндогенную, которая является продуктом метаболизма (70 %). Эндогенный оксалат образуется в результате метаболизма аскорбиновой кислоты (30 %) либо глиоксиловой кислоты (40 %).

Требование к пробе.

Моча стабильна в охлажденном состоянии до 4-8 С 4 дня либо для устранения действий бактерий использовать в качестве консерванта тимол.

Методы определения.

В настоящее время, несмотря на огромное количество опубликованных методов, изменение концентрации оксалатов в моче остается главной проблемой для клинических биохимиков. Большинство методов являются трудоемкими, требующими большого количества времени. До сих пор не выявлено преимущество ни одного метода перед другим. Основные методы определения концентрации оксалатов в моче приведены в таблице 30.

Таблица 30. Биохимические методы определения оксалатов

ОПРЕДЕЛЯЕМОЕ ВЕЩЕСТВО ИЛИ ИОН	МЕТОД	ПРИНЦИП МЕТОДА	ПРИМЕЧАНИЯ
C ₂ O ₄ ²⁻	Титриметрия	$5\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 + 2\text{MnO}_4^- + 6\text{H}^+ \rightarrow 10\text{CO}_2\uparrow + 2\text{Mn}^{2+} + 8\text{H}_2\text{O}$ Титрование оксалат-ионов перманганатом калия в кислой среде	Трудоемок, медленный
	Колориметрия	$\text{Оксалат} \xrightarrow[\text{Zn}^{2+}]{\text{H}^+} \text{гликолат}$ $\text{Гликолат} + \text{хромотроповая к-та} \xrightarrow{\text{индаминоый краситель}} \text{индаминоый краситель}$ (D _{max} = 590 нм)	Референтный метод; трудоемок, требует применения специальных реагентов
	Энзиматический метод	$\text{C}_2\text{O}_4^{2-} \xrightarrow{\text{оксидаза}} \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ $\text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{субстраты}} \text{индаминоый краситель}$ (λ _{max} = 590 нм)	Адаптирован для автоанализатора, наиболее широко применяемый метод; требуется удалять ингибиторы ферментов
	ВЭЖХ	Ионообменная хроматография, ионы оксалатов определяются на 211 нм	Требуется специальное оборудование
	Ионообменная хроматография	Ионообменная хроматография, количественное определение оксалат-иона при помощи кондуктометрического детектирования	Не требуется предварительной очистки образца

В клинических лабораториях применяется метод окислительно-восстановительного титрования, основанный на восстановлении оксалатов в кислой среде и использовании раствора перманганата калия в качестве окислителя.

Оценка результатов. Нормальные величины относительных показателей в утренней пробе мочи оксалат (ммоль/л)/креатинин (ммоль/л) составляют у мужчин 0,008-0,048, у женщин - 0,006-0,046.

Под гипероксалурией понимают повышенную экскрецию щавелевой кислоты с мочой (более 40 мг в сутки). Различают следующие виды гипероксалурии:

1. Первичная гипероксалурия. Первичная гипероксалурия, тип 1 (ПГ1) - это аутосомно-рецессивное нарушение метаболизма гликоксалата, вызванное функциональной недостаточностью фермента аланин-глиоксилатаминотрансферазы (АГТ). Первичная гипероксалурия, тип 2 (ПГ2) вызывается недостатком активности "промежуточного" фермента гли-

оксилатредуктазы. Эти заболевания характеризуются повышенной продукцией и секрецией оксалатов, что приводит к образованию камней из оксалата кальция у детей. В результате этого процесса развивается нефрокальциноз с прогрессирующей почечной недостаточностью. Трансплантация почки и гемодиализ малоэффективны и на фоне снижения уровня мочевины содержание оксалатов остается по-прежнему высоким.

2. Вторичная гипероксалурия. Развивается вследствие диеты богатой оксалатами (помидоры, шпинат, ревень и т.д.) или под влиянием веществ, которые превращаются в оксалаты, например, аскорбиновой кислоты более 4- 5 г в сутки, метоксилфлурановый наркоз, интоксикация этиленгликолем.

3. Кишечная гипероксалурия. В нормальном кишечнике большинство оксалатов связывается с кальцием и выводится в виде нерастворимых соединений. Увеличение в просвете кишечника неабсорбирующихся жирных кислот, связывающих кальций, способствует абсорбции оксалатов в кишечнике. Это может наблюдаться при синдроме мальабсорбции, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, хронических панкреатитах, желчекаменной болезни. Снижение всасывания кальция вызывает гипокальциемию, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу и гиперкальциурии, вследствие чего создаются условия для камнеобразования.

Цистиновый тест

Этиологическим фактором образования цистиновых камней является наследственное нарушение канальцевой реабсорбции четырех основных аминокислот - цистина, орнитина, лизина и аргинина. Орнитин, лизин и аргинин обладают хорошей растворимостью, а цистин растворим плохо, что при наличии соответствующей гиперкальциурии и цистинурии более 200 мг в сутки служит основной причиной образования цистиновых камней. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и более характерно для мужчин (70 % больных). За сутки с мочой выделяется примерно 40-80 мг цистина.

Требование к пробе.

Моча стабильна в охлажденном состоянии до 4-8 С 4 дня либо для устранения действий бактерий использовать в качестве консерванта тимол.

Методы определения.

Предварительная диагностика осуществляется при помощи простого скринингового цистинового теста в капле мочи. В цистиновом тесте цистин восстанавливается в цистеин при помощи азида натрия. Свободные сульфгидриловые группы взаимодействуют с йодом, окрашиваясь в бурый цвет. Если тест положителен, то более точную количественную оценку можно проводить при помощи ВЭЖХ. Дополнительно, микроскопия осадка мочи может выявить наличие характерных гексоганальных цистиновых кристаллов.

Лабораторные критерии различных видов нарушений метаболизма при МКБ, представлены в таблице 31.

Таблица 31. Диагностические критерии различных нарушений метаболизма при МКБ

	Сыворотка крови			Моча							
	Ca	PO ₄	ПГ	Ca	Са на-груз-ка	Са огра-ниче-ние	UA	Ox	Ci	pH	Mg
Абсорбтивная гиперкальциурия (тип 1)	N	N	N	N	↑	↑	N	N	N	N	N
Абсорбтивная гиперкальциурия (тип 2)	N	N	N	N	↑	N	N	N	N	N	N
Почечная гиперкальциурия	N	N	↑	↑	↑	↑	N	N	N	N	N
Первичный гиперпаратиреоз	↑	↓	↑	↑	↑	↑	N	N	N	N	N
Неклассифицированная гиперкальциурия	N	N/-	N	↑	↑	↑	N	N	N	N	N
Гиперурикурия	N	N	N	N	N	N	↑	N	N	N	N
Кишечная гипероксалурия	N/↑	N/↓	N/↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	N	N
Гипоцитратурия	N	N	N	N	N	N	N	N	↓	N	N
ПКА	N	N	N/↑	↑	N	N/↑	N	N	↓	N/↑	N
Гипомагниурия	N	N	N	N	N	N	N/↓	N	↓	N	↓
Мочекислый диатез	N	N	N	N	N	N	N/↑	N	N/↓	↓	N
Инфекционные камни	N	N	N	N	N	N	N	N	↓	↑	N

ПГ- паратгормон, Са-кальций, PO₄- фосфат, UA- мочева кислота, Ox - оксалат, Ci - цитрат.

Критерии нормальных и паталогических значений различных литогенных субстанций определены при обследовании здоровых пациентов (80 человек, из них 40 женщин и 40 мужчин) и больных МКБ совместно с Ириной Леонидовной Рыбиной, аспирантом кафедры клинической лабораторной диагностики БелМАПО. Результаты представлены в таблицах 32 - 38.

Таблица 32 - Значения абсолютных биохимических показателей (ммоль/л) в утренней моче по результатам исследования здоровых лиц.

Таблица 33 - Значения относительных биохимических показателей (ммоль/ммоль креатинина) в утренней моче по результатам исследования здоровых лиц (40 мужчин, 40 женщин).

Таблица 34 - Рекомендуемые референтные интервалы абсолютных и относительных биохимических показателей в утренней моче по результатам обследования здоровых лиц (40 мужчин, 40 женщин).

Таблица 35 - Оценочная шкала абсолютных показателей концентрации камнеобразующих веществ и ингибиторов камнеобразования.

Таблица 36 - Оценочная шкала относительных показателей концентрации камнеобразующих веществ и ингибиторов камнеобразования к креатинину (ммоль/ммоль креатинина).

Таблица 37. Рекомендуемые референтные интервалы абсолютных и относительных биохимических показателей в утренней моче по результатам исследования контрольной группы (40 мужчин, 40 женщин).

Таблица 38. Рекомендуемые референтные интервалы относительных биохимических показателей в утренней моче по результатам исследования контрольной группы (40 мужчин, 40 женщин).

Общий анализ мочи

Изменения в общем анализе мочи при МКБ - это в первую очередь гематурия, затем лейкоцитурия, пиурия, протеинурия и наличие кристаллов солей.

Гематурия - это наличие эритроцитов в моче. Макрогематурия определяется невооруженным глазом - моча имеет красный или ржавый цвет. Микрогематурия может быть обнаружена только при микроскопическом исследовании. В норме у человека с мочой может выделяться до 85000 эритроцитов в час, в результате чего в поле зрения при обычной микроскопии (окуляр 10х, объектив 40х) обнаруживается 1-2-3 эритроцита. В случае обнаружения более 3-4 эритроцитов в поле зрения при двукратном исследовании такие изменения трактуются как микрогематурия. Гематурия при мочекаменной болезни встречается очень часто. Микрогематурия имеет место в 75-90 % случаев. Эритроциты в моче, как правило, свежие. Гематурия чаще всего обусловлена механическими факторами, связанными с повреждением слизистой оболочки лоханки или мочеточника камнями. Одной из причин гематурии может быть также разрыв тонкостенных вен фимбриальных сплетений, вызванных быстрым восстановлением оттока мочи после внезапного повышения внутрилоханочного давления. Макрогематурия при уролитиазе встречается 16-50 % случаев. Однако переоценка гематурии как признака уролитиаза может привести к ошибкам в диагностике новообразований органов мочевой системы, где макрогематурия бывает первым проявлением заболевания. Кроме того, при уролитиазе гематурия может быть следствием наличия воспалительного процесса.

По продолжительности гематурия может быть кратковременной (например, при прохождении по мочевой системе камня), иметь интермиттирующее течение (при IgA-нефропатии) или характеризоваться стойким упорным присутствием с различной степенью выраженности. Последнее наблюдается при наследственном нефрите, различных вариантах гломерулонефрита, некоторых видах дисплазий почек

Различают гематурию с болевым синдромом (при почечной колике, люмбаго, гематурическом синдроме) и безболевою, которая характерна для различных видов нефропатий врожденного и приобретенного генеза.

Гематурия нередко сочетается с протеинурией, уратурией, оксалурией, с повышенной экскрецией с мочой кальция и мочевой кислоты. Наибольшие диагностические сложности возникают, как правило, при появлении изолированной гематурии - то есть в ситуации, при которой экстраренальные признаки заболевания и другие проявления патологического мочевого синдрома отсутствуют. Изолированная гематурия может встречаться как короткий эпизод при фебрильных состояниях, после физических упражнений или как токсическая реакция на лекарственные препараты.

Наиболее простым и распространенным способом определения микрогематурии является использование тест-полосок. Ложно-отрицательная реакция может быть вызвана наличием аскорбиновой кислоты в моче, которая ингибирует пероксидазную реакцию, а так же иными причинами, которые приводят к снижению рН мочи (менее 5,1) или в случае присутствия в моче формальдегида. Тем не менее, использование тест-полосок очень удобно для скринингового определения бессимптомной микрогематурии; при этом чувствительность данного метода колеблется от 91 до 100 %, при специфичности от 65 до 99 %.

Ложное покраснение мочи "псевдогематурия", связанное с выходом в нее пигментов, наблюдается при избыточном потреблении свеклы или некоторых ягод, продуктов питания, содержащих красители (родамин В), слабительных, анальгетиков и рифампицина. Проба с тест-полоской при этом будет отрицательной.

Гематурия подразделяется на инициальную, терминальную и тотальную. Тотальная гематурия может быть макроскопической и микроскопической, а по источнику кровотечения - гломерулярной, тубулярной, внепочечной (диапедезной) и смешанной (таблица 39).

Микрогематурия более сложна для интерпретации и до сих пор ее оценка представляет сложность, особенно для врачей общего профиля. Являясь, чаще всего "случайной" находкой при прохождении профилактических осмотров, при диагностике непочечных заболеваний, она, подчас, ставит в тупик даже опытных специалистов, в том числе урологов и нефрологов.

Одной из главных задач, которую приходится решать специалисту в области почечной патологии, является топическая диагностика микрогематурии. Эритроцитурия при большинстве заболеваний нижних мочевых путей не сопровождается протеинурией или наличием цилиндров в моче. Наличие протеинурии (более 0,3 г/л или 1 г белка в моче в сутки), наряду с появлением в осадке эритроцитарных цилиндров, резко увеличивает подозрения в пользу гломерулярных или тубулярных заболеваний.

Таблица 39 - Виды гематурии в зависимости от источника и причин.

Дифференциальная диагностика между гломерулярной, тубулярной и внепочечной микрогематурией является важной практической задачей. К сожалению, даже использование высокотехнологичных и информативных методов не всегда помогает получить достоверные данные относительно заболеваний, приводящих к изменениям в осадке мочи. С другой стороны, низкая доступность таких методов для большинства пациентов вообще ставит под сомнение возможность ранней диагностики изменений со стороны органов мочевой системы и, следовательно, получение хороших результатов лечения многих заболеваний.

Именно эти причины и побуждают многих специалистов продолжить поиск простых, надежных, информативных и широко доступных методов диагностики, которые убедительно устанавливают уровень поражения структур и органов мочевой системы, позволяя рассчитывать если не на излечение болезни, то, по крайней мере, на быстрое достижение ремиссии и профилактику развития функциональных расстройств.

С этой целью разработан метод цитологии мочи, позволяющий решать вышеуказанные задачи при дифференциальной диагностике микрогематурий.

Ниже приводится методология цитологического метода оценки микрогематурии при различных состояниях в практической медицине.

Перед приготовлением цитологических мазков необходимо произвести ориентировочное исследование осадка мочи для определения количества форменных элементов. При значительном количестве достаточно однократного центрифугирования в течение 10 минут при 1500 оборотов в минуту. Если количество форменных элементов невелико, можно применить метод накопления: в центрифужной пробирке 3-хкратно центрифугируется моча и после удаления надосадочной жидкости к полученному осадку доливается новая порция мочи и повторно центрифугируется.

Для приготовления мазков используются обезжиренные стёкла. Осадок размещивается и готовится тонкий мазок. После высыхания препарата для получения более насыщенного мазка можно повторно нанести осадок поверх первого слоя. Препарат высушивается, фиксируется по Май-Грюнвальду и окрашивается по Романовскому или Папаниколау.

Микроскопия проводится с использованием окуляра 10х объектива 40х, а более детальное исследование проводится с использованием иммерсионного объектива 100х (рис. 40).

Морфологические отличия гломерулярных и негломерулярных эритроцитов.

При микроскопии в световом микроскопе при большом увеличении эритроциты в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе представляют собой безъядерные клетки бледно-розового цвета размерами менее лейкоцитов и эпителиальных клеток. Кардинальным отличием гломерулярных эритроцитов является наличие "псевдоподий" наружной клеточной мембраны и характерное просветление в центре клетки. Эти изменения образуются в результате прохождения эритроцита по проксимальному и дистальному извитым канальцам через, так называемую, систему осмотического концентрирования мочи. Негломерулярные эритроциты также претерпевают изменения наружной мембраны, но, в отличие от

гломерулярных, просветления у них просматривается по периферии клетки, а внешний вид эритроцита имеет характерную "звёздчатость" (рис. 41).

Несмотря на многочисленные исследования морфологии эритроцитов мочи, вопрос о механизмах их дисморфии до настоящего времени остается спорным. Объясняется это деформацией эритроцитов при прохождении через анатомические поры гломерулярной базальной мембраны и пребыванием эритроцитов в гипотоничной среде тубулярного отдела нефрона.

При прохождении через гломерулярную базальную мембрану эритроциты деформируются в зависимости от интрагломерулярного давления капилляров, размеров пор и толщины мембраны. Во время пассажа по нефрону эритроциты подвергаются изменениям под влиянием кислой среды (рН мочи) и осмотического давления, а также под воздействием тубулярных ферментов.

Таким образом, в настоящее время предполагается следующий механизм образования дисморфных эритроцитов в моче:

1. начальное повреждение поверхности эритроцитов при прохождении через гломерулярную базальную мембрану;
2. последующая деформация уже поврежденных (измененных) эритроцитов при прохождении через чужеродную гипотоничную среду дистального канальца с возникновением гипохромии эритроцитов.

Пиурия или лейкоцитурия также могут являться критериями уролитиаза, хотя правильнее рассматривать их как симптомы осложнения - калькулезного пиелонефрита, который является наиболее частой причиной рецидивов камнеобразования, или других воспалительных заболеваний органов мочеполовой сферы. Лейкоцитурия выявляется в общем анализе мочи, пробами Нечипоренко и Каковского-Аддиса.

Протеинурия и цилиндрурия не являются специфичными симптомами для МКБ и могут свидетельствовать о наличии инфекции мочевыводящего тракта. Степень бактериурии не более $2 \cdot 10^3$ микроорганизмов в 1 мл является нормой. Наличие в 1 мл мочи взрослого человека 100 тыс. ($1 \cdot 10^5$) и более микробных тел можно расценивать как косвенный признак воспалительного процесса в мочевыводящих органах. Данное состояние требует проведения расширенного микробиологического исследования.

Кристаллы солей в моче обнаруживаются не всегда и их появление нередко зависит от характера питания. Основные виды кристаллов приведены в приложении 4.

Общий анализ крови

Общий анализ крови не выявляет каких-либо характерных для мочекаменной болезни изменений. Однако клиническими анализами крови может быть выявлена анемия почечного генеза. В активную фазу пиелонефрита, который является практически постоянным спутником уролитиаза, выявляется лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево в зависимости от степени тяжести пиелонефрита.

«Морфология мочи» при МКБ

Патогенез МКБ представляет собой достаточно сложную цепь биохимических нарушений и исследование мочи дает наиболее полную информацию о взаимоотношениях белковых и солевых компонентов. Наиболее вероятно, что в основе этих нарушений лежат патологически измененные собственные белковые молекулы организма (или их фрагменты), а также белки бактериальной, вирусной или грибковой флоры, присутствующей в мочевых путях больного.

Исследование органического матрикса мочевых камней позволило предположить, что именно протеины инициируют уролитиаз путем связывания неорганических ионов, в результате чего формируется центр кристаллизации камнеобразующих солей. Исследования

роли белков мочи при кристаллизации солей показали преципитационный эффект на оксалат кальция, уромукоида, мукопротеина и неидентифицированных белков. При электрофоретическом исследовании 9 протеинов были обнаружены во всех типах камней: сывороточный альбумин (СА), альфа1 - кислый гликопротеин, альфа1 - микроглобулин, иммуноглобулины, аполипротеин А1, трансферрин, альфа1- антитрипсин, ретинол-связывающий протеин и ренальный литостатин. Поскольку СА фигурировал главным белковым компонентом во всех камнях, авторы высказали мысль о возможно особой его роли в построении белкового матрикса. Существует мнение, что образование матрикса конкремента обусловлено патологически прочными связями различных белковых компонентов. Таким образом, патогенез МКБ представляет собой цепь последовательно формирующихся патологически прочных связей между определенными белковыми (пептидными) и солевыми компонентами.

По-видимому, протеины мочи могут выполнять двойную роль: с одной стороны - поддерживать соли мочи в растворенном состоянии (структурно полноценные белки), с другой, - при нарушениях структуры белковых молекул, они теряют функцию "защитного коллоида" и начинают выступать инициаторами процесса кристаллизации солей мочи.

С позиций аутоволновой теории молекулярных взаимоотношений в биожидкости следует полагать, что структурные изменения белковых молекул, которые могут быть вызваны различными причинами (генетические аномалии, нарушение ферментативного протеолиза, изменение функций канальцев почек и др.), приводят их к потере физиологического аутоволнового ритма. В результате возникают нарушения координации взаимодействия различных видов белковых молекул между собой, а также с молекулами других органических и минеральных веществ. Эти нарушения влекут за собой, с одной стороны, потерю нормальных межмолекулярных отношений в среде, а с другой - создают условия для возникновения в ней патологических агрегаций. Метод клиновидной дегидратации позволяет выявить нарушения в структурной организации мочи и представить их в специфических макроструктурах [25].

Техника постановки Литос-теста достаточно проста. На поверхность окон тест-карты наносят по капле нативной мочи и по капле смеси мочи и альбумина. После высушивания образцов в стандартизованных условиях с фаций визуально считывается информация о наличии процесса камнеобразования и степени его активности (рис. 42, 43). При необходимости определения состава камнеобразующих солей тест-карта доставляется в специальный центр для проведения рентгеноспектрального микроанализа.

Исследование мочи с помощью Литос-системы проводится поэтапно:

I этап - предварительное исследование мочи по обнаружению в ней белка и глюкозы при помощи индикаторных полосок;

II этап - диагностика уролитиаза и степени активности камнеобразования (зональные методы исследования образцов мочи);

III этап - определение вида камнеобразующих солей мочи (с использованием метода рентгеноспектрального микроанализа).

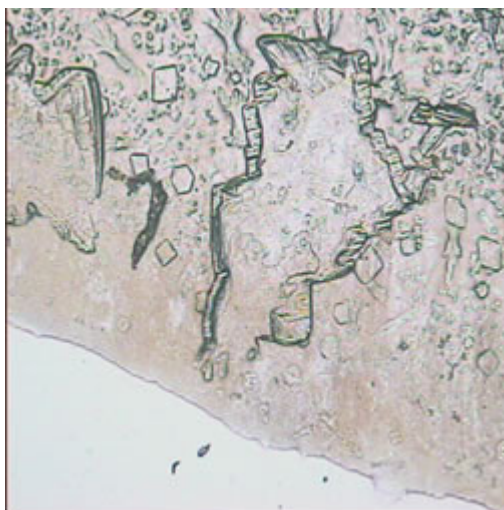


Рис. 42 а. Микроскопия фации мочи здорового человека (ув. 1x100).

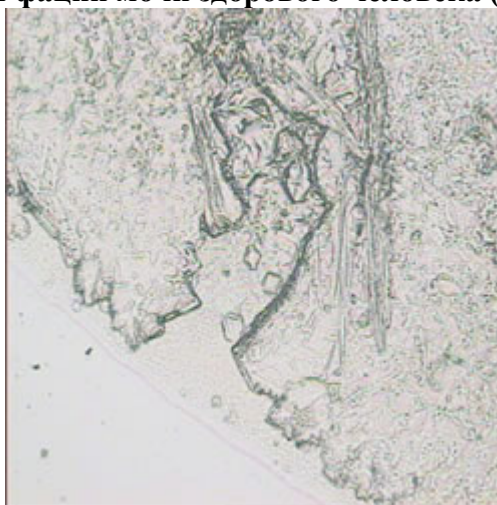


Рис. 42 б. Микроскопия фации мочи того же человека при добавлении СА 4:1 (ув. 1x100).

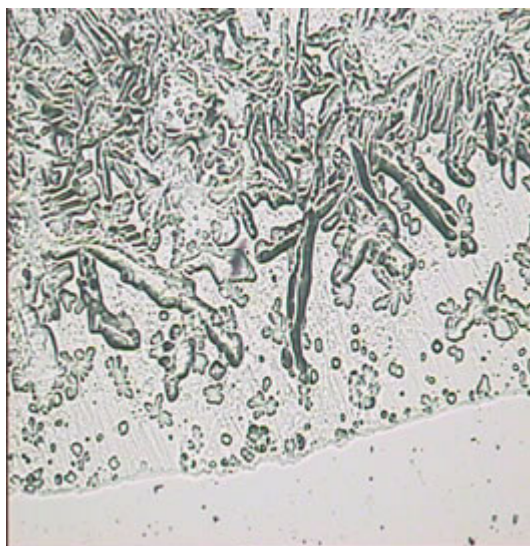


Рис.43 а. Микроскопия фации мочи больного МКБ человека (ув. 1x100).



Рис. 43 б. Микроскопия фации мочи того же человека при добавлении СА 4:1 (ув. 1х100).

АНАЛИЗ МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ

Методика определения химического состава мочевого камня

Химический состав литогенных субстанций.

В настоящее время используется минералогическая классификация камней. Около 60-80 % всех мочевого камней являются неорганическими соединениями кальция: кальций-оксалатные (ведделлит, вевеллит), кальций-фосфатные (витлокит, брушит, апатит, гидроксипатит и т.д.) [101]. Камни, состоящие из мочевого кислоты (дигидрат мочевого кислоты) и солей мочевого кислоты (урат натрия и урат аммония), встречаются в 7-15 % случаев. Магний-содержащие камни (ньюберит, струвит) составляют 7-10 % от всех мочевого камней и часто сочетаются с инфекцией. Наиболее редкими камнями являются белковые камни - цистиновые (выявляются в 1-3 % случаев). В большинстве случаев камни имеют смешанный состав, что связано с нарушением сразу в нескольких метаболических звеньях и присоединением инфекции.

Знание химической структуры камней крайне необходимо не только с позиции выработки консервативной противорецидивной терапии, но и с точки зрения выбора способа их удаления (таблица 40, 41, 42) [1].

Таблица 40 - Химические свойства кристаллов различных мочевого камней.

Таблица 41 - Типы мочевого камней и их химические названия [1, 19, 21, 24]

Таблица 42 - Наиболее общие комбинации различных компонентов, образующих мочевого камни [1, 19, 21, 24]

Фосфатные камни.

При фосфатурии образуются два типа конкрементов: струвитные камни (смесь аммония магния фосфата и карбонатного апатита), встречающиеся только в инфицированной, щелочной моче, и брушитные или апатитные камни (кальциевые фосфаты), формирующиеся в кислой моче.

Камни из смешанной фосфорнокислой соли магния и аммония (струвита) образуются вследствие инфекции. Микроорганизмы, обладающие уреазной активностью, расщепляют мочевины и способствуют продукции аммония и гидроксильных групп, что приводит к повышению рН мочи. При повышении рН мочи происходит выпадение кристаллов фосфорнокислой соли магния и аммония (струвита). Суперсатурация магнием, фосфором, аммонием и карбонатным апатитом в щелочной среде (при рН не менее 5,85) - основное условие для формирования струвитного камня. Неинфицированная моча не может быть насыщена этими компонентами, следовательно, данный вид конкрементов не будет образовываться.

ваться. Фосфаты, особенно почечные, имеют неправильную форму, иногда коралловидные, с шероховатой поверхностью, сероватого или белого цвета, непрочны, легко ломаются. Фосфатные камни, располагающиеся в мочевом пузыре, имеют ровную и гладкую поверхность, чаще округлые, по плотности - легко раскалываются или крошатся, по цвету - белые или серые.

Уратные камни.

Две трети уратов элиминируется через почки. Экскреция мочевой кислоты повышена при состояниях, связанных с увеличением эндогенной продукции уратов или при употреблении продуктов, богатых пуринами. Повышение эндогенной продукции уратов происходит вследствие изменений ферментов, регулирующих синтез и реутилизацию пуринов. Повышенная гиперэкскреция уратов может наблюдаться при опухолевых заболеваниях. Наличие нормального уровня уратов в сыворотке крови не исключает высокой экскреции уратов с мочой, равно как и повышение концентрации мочевой кислоты в крови не указывает на высокое содержание уратов в моче - значительно чаще оно вторично в ответ на низкую экскрецию мочевой кислоты с мочой. Уратные камни, состоящие из солей мочевой кислоты, относятся к так называемым органическим камням, поскольку в неживой природе нет подобного рода кристаллов. Частота встречаемости уратов колеблется в пределах 1-18 %. В зависимости от места нахождения ураты принимают соответствующую форму. Чаще они округлые, со слегка шероховатой поверхностью, довольно плотные, цвет - чаще желтый.

Камни мочевой кислоты.

Образование камней из мочевой кислоты сопровождается у некоторых больных нарушениями в пуриновом обмене в виде гиперурикемии и гиперурикурии. Многие больные с камнями из мочевой кислоты имеют нормальную концентрацию мочевой кислоты в сыворотке и моче. В этом случае камни образуются вследствие низких показателей рН мочи. Концентрация мочевой кислоты зависит как от объема мочи, так и от величины экскреции мочевой кислоты. Кристаллы мочевой кислоты характеризуются двуосностью, имеют сливное двупреломление, по цветам интерференции относятся ко второму порядку, сингония - ромбическая. Цвет кристаллов мочевой кислоты зависит от включения пигментных молекул в кристаллическую решетку. Они имеют различную форму, нередко гроздевидную, больших размеров; относятся к классу орторомбических кристаллов.

Цистиновые камни.

Цистинурия - это наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В основе цистинурии лежит нарушение трансмембранного транспорта, приводящее к нарушению абсорбции в кишечнике и резорбции в проксимальном канальце двухосновных аминокислот (цистина, орнитина, лизина, аргинина). Камни могут образовываться в детстве, но пик заболеваемости приходится на второе и третье десятилетие. Цистин плохо растворяется в моче, что приводит к его выпадению в виде кристаллов. Цистиновые камни имеют округлую форму, желто-белого или светло-коричневого цвета, мягкой консистенции.

Ксантиновые камни

В основном содержат в своем составе ксантин. Имеют темно-коричневый цвет, образуются при нарушении пуринового обмена.

2,8-дигидроксиадениновые камни

Внешне 2,8-ДГА камни не отличимы от других камней, образующихся при нарушении пуринового обмена. Состоят из 2,8-ДГА.

Оксалаты

Оксалаты - соли щавелевой кислоты, наиболее часто встречающиеся типы мочевых камней. Они, как правило, округлой или неправильной формы, с шиповатой поверхностью, иногда серого цвета, плотные на ощупь. Гипероксалурия - главный предрасполагающий фактор для образования кальций-оксалатных камней [39]. "Кишечная" гипероксалурия встречается чаще и возникает вследствие избыточной абсорбции оксалатов из толстой

кишки. Избыточная абсорбция оксалата может быть обусловлена связыванием кальция с пищевыми волокнами в кишечнике, употреблением большого количества растительной пищи. Аскорбиновая кислота, содержащаяся в овощах и фруктах, превращается в оксалат, что приводит к увеличению абсорбции оксалата из кишечника. С другой стороны, оксалат уменьшает абсорбцию и экскрецию кальция с мочой вследствие образования комплексного соединения между кальцием и оксалатом в просвете кишечника. Магний снижает абсорбцию и экскрецию оксалата с мочой путем формирования комплексов с оксалатом. Больные с гиперкальциемией в условиях нормокальциемии относятся к лицам с "идиопатической гиперкальциемией". "Идиопатическая" гиперкальциемия относится к наиболее распространенным причинам рецидивного кальций-оксалатного уролитиаза. Гиперкальциемия может быть "абсорбтивной" и "почечной". "Абсорбтивную" гиперкальциемию связывают с первичным повышением всасывания кальция в тонкой кишке и считают наследственной. "Почечная" гиперкальциемия связана с канальцевым дефектом, который приводит к неадекватной реабсорбции кальция в канальцах почек и сопровождается избыточным компенсаторным всасыванием его в желудочно-кишечном тракте [14].

Белковые камни

Состоят в основном из белковых веществ и воды. Иногда в них обнаруживаются соли кальция и железа, а также бактерии.

Морфология мочевых конкрементов и химический анализ камня.

Аналитические методы, используемые при анализе камней.

Общие методы:

1. Химические реакции в растворе;
2. Рентгеноструктурный анализ.

Специальные методы:

1. Поляризационная микроскопия;
2. Термоанализ;
3. Химические реакции в твердой фазе;
4. Инфракрасная спектроскопия.

Общие методы используются чаще, чем специальные.

Рентгеноструктурный анализ и качественный рентгеноспектральный анализ проводится для определения качественного и количественного состава мочевых камней с использованием рентгеновских спектров. Дифракция рентгеновских лучей в кристалле происходит в соответствии с законом Вульфа Брегга:

$$n\lambda = 2d \sin \theta, \quad (12)$$

где

n - целое число, показывающее порядок спектра,

d - кратчайшее расстояние между соседними плоскостями кристалла,

θ

- угол скольжения.

Специальные методы используются гораздо реже, преимущественно в специализированных и научных лабораториях.

Методика определения химического состава мочевых камней

Для качественного определения химического состава мочевых камней используются классические методы аналитической химии. Методика предусматривает проведение минерализации продукта методом "сухого" озоления с целью последующего визуального анализа озоленного остатка камня и определения дальнейшего алгоритма действий по определению органических и неорганических субстанций.

Условия проведения анализа

При выполнении анализа камней в лаборатории должны быть соблюдены следующие условия:

температура воздуха (20 ± 5) °С;

температура при приготовлении растворов (20 ± 2) °С;

относительная влажность воздуха 50 - 80 %;

атмосферное давление 84,0 - 106,7 кПа.

Помещения для проведения испытаний должны быть оснащены приточно-вытяжной вентиляцией и подводкой воды.

Подготовка образца камня к анализу

Образец промывают дистиллированной водой и высушивают на фильтровальной бумаге при комнатной температуре.

Производят определение внешнего вида (единичный/множественные, гладкий/шероховатый, роговидный, восковидный) и консистенции.

Камень разрезают на части; если обнаруживается гетерогенность (ядро, включения и т. п.), фрагменты исследуют отдельно.

Образец дробят, перетирают в ступке и помещают в фарфоровую чашу навеску образца, взвешенную с погрешностью ± 0,01 г.

Минерализация образца камня методом "сухого" озоления

Образец камня обугливают на электроплитке до прекращения выделения дыма и помещают чашу с пробой в электропечь, при температуре 250 °С. Минерализацию проводят постепенно (на 100 °С через каждые 30 мин) повышая температуру до 450 °С и выдерживают при этой температуре в течение 3 ч.

Недопустимо высокотемпературное (выше 700 °С) прокалывание образца из-за возможного превращения карбонатов и оксалатов в оксид кальция.

Минерализацию проводят до постоянной массы.

Качественный анализ камня

Золу, полученную в ходе "сухого" озоления подвергают визуальному анализу с целью определения дальнейшего алгоритма действий по определению органических и неорганических субстанций.

Камень сгорает с образованием серой, белой золы или сильно обугливается. Количество озоленного остатка менее 1/5 от исходной навески.

Следовательно, он состоит из органических компонентов: мочевой кислоты, ксантина, цистина, уратов, 2,8-дигидроксиаденина. При незначительном количестве золы нет необходимости выполнять тесты на неорганические компоненты, кроме аммония.

Качественное определение мочевой кислоты (мурексидная проба):

В фарфоровой чаше или на пластинке для капельного анализа к небольшому количеству подготовленного к анализу камня (порошок) прибавляют 2-3 капли раствора азотной кислоты концентрацией 20 %, выпаривают досуха на плитке со слабым нагревом или на кипящей водяной бане. Проба считается положительной, если первоначальный цвет порошка (красный или желтый с коричневым оттенком) изменяется на фиолетово-красный после охлаждения и добавления 2 капли раствора NH₄OH концентрацией 10 %.

Примечание: иногда при небольшом объеме камня представляется возможным прокалить его на петле в пламени горелки на вольфрамовой проволоке. При этом камень из мочевой кислоты тлеет без пламени.

Качественное определение ксантина:

ксантин не дает мурексидной пробы; он растворяется в растворе HNO₃ с концентрацией 20 % с образованием желтого остатка, меняющего цвет на оранжевый в присутствии щелочи и на красный - при нагревании. Для определения ксантина в присутствии мочевой кислоты предложена реакция с диазотированной сульфаниловой кислотой.

Примечание: иногда при небольшом объеме камня представляется возможным прокалить его на петле в пламени горелки. При этом камень из ксантина тлеет без пламени.

Для качественного определения цистина имеется два теста.

Тест 1(quick-test): навеску порошка камня не менее 5 мг помещают в пробирку, добавляют 1 см³ раствора NaOH концентрацией 5 % и нагревают на кипящей водяной бане или в пламени горелки 1 - 2 мин до появления лимонно-желтой окраски. При дальнейшем подкислении раствором HCl концентрацией 10 % раствор обесцвечивается и появляется характерный запах сероводорода.

Тест 2: навеску порошка камня не менее 5 мг помещают в пробирку, добавляют 1 см³ раствора HCl концентрацией 2 моль/дм³. После растворения навески прибавляют 1 см³ раствора NaOH концентрацией 2 моль/дм³ и 1 см³ цианида натрия концентрацией 5 %. Оставляют на несколько минут, затем прибавляют несколько капель 5 % раствора нитропруссиды натрия. Интенсивное пурпурное окрашивание указывает на присутствие цистина.

Примечание: иногда при небольшом объеме камня представляется возможным прокалить его на петле в пламени горелки. При этом камень из цистина горит синеватым пламенем, дает резкий запах диоксида серы и оставляет обугленный осадок.

Камень не горит (масса навески образца до и после проведения цикла минерализации изменяется незначительно). Возможно только легкое обугливание из-за присутствия малых количеств органических компонентов.

Качественное определение карбонатов:

на предметном стекле или пластинке для капельного анализа к небольшому количеству подготовленного к анализу камня (порошок) прибавляют 3-4 капли раствора азотной кислоты концентрацией 10 %. Проба считается положительной, если происходит вспенивание на поверхности пробы (выделяется CO₂). Делают заключение о содержании карбонатов и предполагают присутствие фосфатов, т. к. CO₃²⁻ встречается в мочевых камнях зачастую в форме карбонат-апатита.

Качественное определение кальция:

к навеске порошка камня массой 2-3 мг, взвешенной в стакане вместимостью 50 см³ добавляют отмеренные пипеткой 3,0 см³ дистиллированной воды, 1,0 см³ ацетата натрия концентрацией 20 % и 1,0 см³ раствора оксалата аммония концентрацией 5 %. Нагревают раствор на плитке со слабым нагревом до кипения, затем добавляют избыток раствора оксалата натрия концентрацией 20 %. Раствор выдерживают при температуре 20 - 25 0С в течение некоторого времени. В данном опыте вначале возможно появление мутности, т.к. осаждение оксалата кальция может идти очень медленно (до 2 ч). Появление осадка свидетельствует о присутствии кальция.

Примечание: в большинстве случаев достаточно провести реакцию на оксалаты, чтобы судить о присутствии кальция.

Качественное определение оксалатов:

навеску порошка камня массой 5 мг смешивают с 10 мг порошка резорцина на пластинке для капельного анализа и прибавляют 2-3 капли концентрированной H₂SO₄. Смесь нагревают на водяной бане. Так как Резорцин в сильнокислой среде образует окрашенные соединения с дикарбоновыми кислотами, то появление интенсивно-синей (не зеленой!) окраски указывает на присутствие оксалатов.

Для качественного определения магния имеется два теста.

Тест 1: раствор, полученный при определении кальция фильтруют, фильтрат подщелачивают аммиаком (до pH = 9,0) и добавляют несколько капель раствора фосфата натрия концентрацией 10 %. В присутствии магния появляется кристаллический осадок магний-аммонийфосфата.

Тест 2 (с магниезоном): Остаток порошка камня после определения карбонатов или аммиака переносят в фарфоровую чашку, добавляют 1,2 - 1,5 см³ (25 капель) раствора соляной кислоты концентрацией 10 %, нагревают на кипящей водяной бане 1 - 2 мин, затем подщелачивают избытком раствора аммиака, концентрацией 10 % (до pH = 9,0). Несмотря на возможное образование мутности/осадка, добавляют 2 - 3 см³ дистиллированной воды, 2 см³ раствора NaOH концентрацией 10 % и 2 капли раствора магнезона. В присутствии магния окраска магнезона изменяется с фиолетовой на синюю.

Качественное определение фосфатов:

в фарфоровой чаше или на пластинке для капельного анализа к небольшому количеству подготовленного к анализу камня (порошок) прибавляют 2-3 капли раствора азотной кислоты концентрацией 20 %, выпаривают досуха на плитке со слабым нагревом или на кипящей водяной бане и добавляют 2 капли раствора NH_4OH концентрацией 10 % (как при проведении мурексидной пробы). Затем добавляют 1 каплю HNO_3 концентрацией 20 % и 2 - 3 капли насыщенного водного раствора молибдата аммония. Смесь нагревают на водяной бане. Тест считается положительным, если при нагревании смеси появляется характерное для фосфоромолибдата желтое окрашивание.

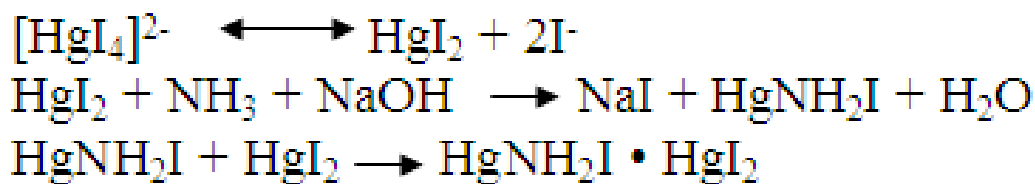
Одновременно с пробой камня в чашу без навески камня (контрольная чаша) вносят те же количества реактивов, что и в чашу с навеской для контроля чистоты посуды и реактивов.

Примечание: Тест можно выполнять с остатком после мурексидной пробы.

Качественное определение аммиака:

навеску порошка камня не менее 5 мг помещают в пробирку, добавляют 1 см³ раствора NaOH концентрацией 10 % и нагревают на кипящей водяной бане или в пламени горелки. В присутствии NH_4^+ выделяется аммиак, обнаруживаемый по изменению цвета универсальной индикаторной бумаги в щелочную сторону.

Можно также использовать реактив Несслера ($\text{K}_2[\text{HgI}_4]$): каплю реактива помещают в капилляр, вставленный в резиновую пробку, закрывают пробирку с реакционной смесью и нагревают. В присутствии аммиака в капилляре появляется желто-коричневый осадок амидоиодида.



Камень не горит (масса навески образца до и после проведения цикла минерализации изменяется незначительно), но чернеет.

Следовательно, он состоит из смеси минеральных и органических веществ.

В этом случае камень подвергают следующему анализу:

1) Порошок камня, подготовленного к анализу растворяют в кипящей воде и горячим фильтруют, фильтрат выпаривают до небольшого объема, подкисляют соляной кислотой и оставляют на 2 часа. Если образуется осадок, его фильтруют, осадок исследуют на присутствие мочевой кислоты и уратов, фильтрат - на NH_4^+ .

Для смешанных камней определение оксалата и мурексидную пробу можно проводить на предметных стеклах, не растворяя материал.

2) Если порошок не растворился в горячей воде, его растворяют в концентрированной соляной кислоте. Бурное выделение газа указывает на присутствие карбонатов. Солянокислый раствор нейтрализуют аммиаком и используют для открытия Ca^{2+} и Mg^{2+} . Нерастворимый в соляной кислоте остаток пробы отфильтровывают и исследуют его на наличие мочевой кислоты или ксантина.

ВИДЫ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА, ПРИВОДЯЩИЕ К МКБ

[Кальциевые камни](#)

[Камни при нарушении пуринового обмена](#)

[Цистинурия](#)

[Струвитный \(инфекционный\) уролитиаз](#)

[Снижение ингибиторного потенциала мочи](#)

[Мочекислый диатез и высокая плотность мочи](#)

Систематизировав результаты собственных наблюдений (1 182 обследованных больных с МКБ), мы выявили, что различные нарушения метаболизма, приводящие к образованию камней, как однофакторное нарушение встречаются в 62 % (738 случаев) таблица 43. У остальных больных имело место сочетание различных факторов.

Кальциевые камни

Гиперкальциурия наиболее частый вид нарушения обмена при МКБ. В таблице 44 представлены различные варианты метаболических нарушений у пациентов, имеющих гиперкальциурию. Все рассматриваемые пациенты имели комбинацию из двух и более нарушений.

Таблица 44. Типы нарушений при гиперкальциурии

		Всего	Моно	Комбинированные
КАЛЬЦИЕВЫЕ КАМНИ				
Аборотинная гиперкальциурия	116-9,8%	36-3,0%	80-6,8%	
Почечная гиперкальциурия	54-4,5%	11-0,9%	43-3,6%	
Первичная гиперкальциурия (паращитовидная гиперпаратиреоз)	108-9,1%	28-2,3%	80-6,8%	
Заболевания гиперкальциурия	57-4,8%	14-1,2%	43-3,6%	
Камни кальция оксалата (гипероксалурия)	501-42,3%	140-11,8%	361-30,5%	
Гиперурикозурический кальциевый нефропатияс	54-4,6%	12-1,0%	42-3,6%	
Брушительный уролитиаз (Кальция фосфат)	45-3,8%	13-1,1%	32-2,7%	
НЕКАЛЬЦИЕВЫЕ КАМНИ				
Нарушение пуринового обмена				
Гиперурикозурический литиаз				
Мочевая кислота	62-5,2%	44-3,7%	18-1,5%	
Уратный литиаз	3-0,3%	2-0,2%	1-0,1%	
Полиур (гиперурикоземическая гиперурикозурия)	311-26,3%	64-5,4%	247-20,9%	
Ксантин	12-1,0%	5-0,4%	7-0,6%	
2,8-ДГА	11-0,9%	4-0,3%	7-0,6%	
Дислипуриемия	39-3,3%	15-1,3%	24-2,0%	
Смешанный (инфекционный) литиаз	159-13,6%	67-5,7%	82-6,9%	
Снижение почечного клиренса мочевины				
Гипопротратурический кальциевый нефропатияс				
ПКА	2-0,2%	2-0,2%	-	
Хроническая гипопротратурия	251-21,3%	56-4,8%	195-16,5%	
Гипокальциурический кальциевый нефропатияс	115-9,7%	12-1,0%	103-8,7%	
Другие причины				
Мочекислый диатез	529-44,7%	181-15,3%	348-29,4%	
Высокая плотность мочеи (более 1,015 г/л)	969-82,6%			
Нет патологических нарушений		32-2,7%		

Таблица 43. Виды метаболических нарушений у больных с МКБ (n=1 182)
Страницы печатного издания: 229-230

Камни при нарушении пуринового обмена

Нарушения пуринового обмена диагностированы у 399 (34%) пациентов с различными формами уролитиаза. Критерием наличия гиперурикозурии являлось повышение относительных показателей мочевая кислота/креатинин более 0,51 у мужчин и более 0,47 у женщин. Наличие гиперурикоземии диагностировалось при повышении мочевой кислоты в сыворотке крови более 500 мкмоль/л.

В отличие от условий образования камней из мочевой кислоты, образование и рост камней урата аммония происходит только при pH мочи более 6.5.

Ксантиновые камни образуются вследствие врожденного дефекта ксантин-оксидазы, наследуемого аутосомно-рецессивно. Вследствие этого дефекта ксантин не может превращаться в мочевую кислоту и поэтому увеличивается экскреция гипоксантина и ксантина почками. Критерием постановки диагноза было снижение сывороточного уровня мочевой кислоты ниже 119 мкмоль/л.

В норме 2,8 дигидроксиаденин не встречается как метаболический продукт. Аденин, образующийся вследствие метаболизма пуринов, в норме трансформируется в аденозимонофосфат ферментом аденин-фосфорибозилтрансферазой. При этой форме патологии аденин не может преобразовываться в аденозимонофосфат вследствие дефекта аденин-фосфорибозилтрансферазы, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Альтернативным путем преобразования аденина при данной патологии является превращение его в 2,8-ДГА с помощью фермента ксантинооксидазы. Критерием постановки диагноза были изменения в общем анализе мочи и наличие характерных кристаллов.

У обследуемых пациентов имели место различные нарушения метаболизма пуринов, способствующих формированию камней, как моно, так и в разнообразных сочетаниях - таблица 45.

Таблица 45. Типы нарушений при нарушениях пуринового обмена
Страницы печатного издания: 231-232

Цистинурия

В ходе исследований наблюдалось всего 39 (3,3%) случаев цистинового уролитиаза. В моно проявлении 15 (1,3%) и в виде комбинированных нарушений в 24 (2,0%) случаях. Выявленные сочетания представлены в таблице 46.

Таблица 46. Типы нарушений при цистинурии
Страницы печатного издания: 232-232

Струвитный (инфекционный) уролитиаз

Струвитные камни образуются при наличии инфекции мочевого тракта. Уреазапродуцирующие микроорганизмы, размножаясь в моче, расщепляют мочевину, что приводит к насыщению аммонием и алкализации мочи (pH мочи > 7,0). Суперсатурация мочи магнием, фосфором, аммонием и карбонатным апатитом в щелочной среде - основное условие для формирования струвитного камня. Неинфицированная моча не может быть насыщена этими компонентами, следовательно, данный вид конкрементов не будет образовываться. Микроорганизмы, которые не продуцируют уреазу (*E. coli*, и др.), могут играть роль суперинфекции. Это наиболее частый вид уролитиаза, при котором формируются кораллоподобные камни. Различные сочетания струвитного уролитиаза с другими нарушениями представлены в таблице 47.

Таблица 47. Типы нарушений при струвитном уролитиазе

Мочевая микробная культура обусловленная микроорганизмами не продуцирующими уреазу при мочекаменной болезни рассматривается как вторичное инфицирование. Нами было проведено бактериологическое исследование мочи направленное на выделение возбудителя заболевания и определения степени бактериурии у 420 пациентов с мочекаменной болезнью и с положительным нитритным тестом. Микробиологическому тестированию

подвергли среднюю порцию утренней мочи, которая была собрана в стерильную пробирку. Данные тесты проводили до назначения антибиотикотерапии. Исследование проводилось методом секторных посевов на 5% кровяной агар с последующим выделением и типированием микроорганизмов. Для типирования микроорганизмов использовались тест-системы АТВ Expression (Bio Merieux). Микроорганизмы выделенные в нашей выборке представлены в таблице 48.

Таблица 48. Частота выявления микроорганизмов в моче больных мочекаменной болезнью (n=402).

Доля уреазопродуцирующих микроорганизмов составляет примерно одну треть (36.9%) (рисунок 44).



Рисунок 44. Распределение микроорганизмов по признаку продукции уреазы у больных МКБ.

Моноинфекция была в большинстве случаев. Ассоциации микроорганизмов выделены у 16 пациентов, что составило 3.8%. Во всех случаях одним из микроорганизмов была E. Coli.

Учитывая двойственную роль микроорганизмов в этиопатогенезе мочекаменной болезни, следует дифференцированно оценивать и пациентов. Необходимо различать форму мочекаменной болезни когда камень образовался в результате инфицирования мочевыводящих путей уреазопродуцирующими микроорганизмами и пациентов с мочекаменной болезнью и вторичным инфицированием мочевых путей.

Снижение ингибиторного потенциала мочи

Гипоцитратурия и гипомагниурия являются довольно частыми нарушениями метаболизма в этиопатогенезе МКБ. Как мононарушения эти дефекты встречаются в меньшем проценте случаев: гипоцитратурия - 5,0% (58 человек) и гипомагниурия - 1,0% (12 человек). Различные комбинации этих нарушений представлены ниже в таблицах

Таблица 49. Типы нарушений при гипоцитратурия

Таблица 50 Типы нарушений при гипомагниурия

Страницы печатного издания: 234-235

Мочекислый диатез и высокая плотность мочи

Нарушение кислотообразующей функции почек и высокая плотность мочи являются наиболее часто встречающимися нарушениями сопутствующими камнеобразованию в мочевыводящих органах. Мочекислый диатез, при котором мочевая кислота находится в состо-

янии суперсатурации даже при нормальной концентрации выявлен в 529 (44,7%) случаев. При этом как мононарушение в 181 (15,3%) случае. Комбинированные нарушения представлены в таблице 51.

Таблица 51. Типы нарушений при мочекишлом диатезе

Высокая плотность мочи, которая может указывать косвенно на низкий объем мочи выявлена в 969 (82%) случаях и различные комбинации этого состояния представлены в таблице 52.

Таблица 52. Типы нарушений при высокой плотности мочи

Не выявлено патологических нарушений при проведении комплексного обследования у 32 пациентов, что составило лишь 2,7% всех случаев наблюдения.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ МКБ

Образ жизни:

фитнес и спорт (особенно для профессий с низкой физической активностью), однако следует избегать чрезмерных упражнений у нетренированных людей;

избегать употребления алкоголя;

избегать эмоциональных стрессов;

уролитиаз часто обнаруживается у тучных пациентов. Снижение веса путем уменьшения употребления калорийной пищи уменьшают риск заболевания.

Повышение употребления жидкости

Показано всем больным МКБ. У пациентов с плотностью мочи менее 1,015 г/л камни образуются гораздо реже. Активный диурез способствует отхождению мелких фрагментов и песка. Оптимальным диурез считается при наличии 1,5 л мочи в сутки, но у больных МКБ он должен быть более 2-х л в сутки.

Употребление кальция.

Показания: камни кальция оксалата.

Большее употребление кальция снижает экскрецию оксалата.

Употребление клетчатки.

Следует употреблять овощи, фрукты, избегая тех, что богаты оксалатом

Показания: камни кальция оксалата

Задержка оксалата.

Низкий уровень кальция с пищей повышает абсорбцию оксалата. Когда уровень кальция с пищей возрастал до 15-20 ммоль в день, уровень мочевого оксалата снижался. Аскорбиновая кислота и витамин D могут вносить вклад в повышение экскреции оксалата.

Показания: гипероксалурия (концентрация оксалата в моче более чем 0,45 ммоль/сут).

Снижение употребления оксалата может быть полезно у пациентов с гипероксалурией, но у этих пациентов задержка оксалата должна быть комбинирована с другими видами лечения.

Ограничение употребления продуктов, богатых оксалатами, при кальций-оксалатных камнях

Продукты, богатые оксалатами:

Ревень 530 мг/100 г

Щавель, шпинат 570 мг/100 г

Какао 625 мг/100 г

Чайные листья 375-1450 мг/100 г

Орехи

Употребление витамина С.

Употребление витамина С до 4 г в день может иметь место без риска образования конкрементов. Более высокие дозы способствуют эндогенному метаболизму аскорбиновой кислоты в щавелевую кислоту. При этом увеличивается экскреция щавелевой кислоты почками.

Снижение употребления белка.

Животный белок считается одним из важных факторов риска образования камней. Избыточное употребление может увеличивать экскрецию кальция и оксалата и снижать экскрецию цитрата и рН мочи.

Показания: камни кальция оксалата.

Рекомендуется принимать примерно 1г/кг веса белка в сутки.

$$\text{Белок, г} = (\text{мочевина, ммоль/л} \times \text{диурез, л} \times 0,18) + 13 \quad (13)$$

Тиазиды.

Показанием для назначения тиазидов является гиперкальциурия.

Препараты: гипотиазид, трихлортиазид, индопамид.

Побочные эффекты:

маскируют нормокальциемический гиперпаратиреоз;

развитие диабета и подагры;

эректильная дисфункция.

Ортофосфаты.

Существует два типа ортофосфатов: кислые и нейтральные. Они снижают абсорбцию кальция и кальция экскрецию также хорошо, как и снижают костную реабсорбцию [64]. Дополнительно к этому они повышают экскрецию пирофосфата и цитрата, что увеличивает ингибиторную активность мочи. Показания: гиперкальциурия.

Осложнения:

диарея;

спазмы в животе;

тошнота и рвота.

Ортофосфаты могут быть как альтернатива тиазидам. Используются для лечения в отдельных случаях, но не могут быть рекомендованы как средство первой линии. Их нельзя назначать при камнях, сочетающихся с инфекцией мочевыводящего тракта.

Щелочной цитрат.

Механизм действия:

снижает суперсатурацию оксалата кальция и фосфата кальция;

ингибирует процесс кристаллизации, роста и агрегации камня;

снижает суперсатурацию мочевой кислоты.

Показания: кальциевые камни, гипоцитратурия.

Магний.

Показания: кальциевые оксалатные камни с или без гипомагниурии.

Побочные эффекты:

диарея;

расстройства ЦНС;

усталость;

сонливость;

Нельзя использовать магниевые соли без использования цитрата.

Гликозаминогликаны.

Механизм действия - ингибиторы роста кристаллов кальция оксалата. Показания: кальциевые оксалатные камни.

Важным моментом консультирования пациентов при выборе лечения является сочетанное назначение лекарственных препаратов при различных комбинированных видах нарушения метаболизма (таблица 53).

Таблица 53 - Рекомендуемые сочетания лекарственных препаратов при лечении МКБ.

Страницы печатного издания: 237-240

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболические расстройства, являющиеся причиной возникновения МКБ, весьма сложны. К возникновению почечного конкремента приводит сочетание нескольких причин и предрасполагающих условий. Поскольку МКБ является полиэтиологическим и в меньшей степени полипатогенетическим заболеванием, это требует этиологической и патогенетической диагностики и, соответственно, дифференцированного лечения.

Ультразвуковое исследование мочевой системы стало хорошим способом скрининг-диагностики и наблюдения за больными с МКБ, что позволяет диагностировать камни небольших размеров и проводить соответствующее современное медикаментозное или малоинвазивное лечение. Вместе с тем, весьма перспективным представляется изучение причин возникновения рецидивов камней после литотрипсии, что позволит в значительной степени индивидуализировать профилактические мероприятия и, возможно, предупредить рецидивы МКБ.

Несмотря на то, что симптомы мочекаменной болезни описаны Гиппократом, а обнаруженные археологами свидетельства говорят, что эта болезнь сопутствует человечеству очень давно, многие механизмы камнеобразования еще не определены и являются предметом для научных исследований. Но за результатами этих исследований необходимо видеть реальную помощь больному в устранении причин первичного и рецидивного камнеобразования. И, несомненно, существует надежда, что для лечения этих пациентов будут разработаны эффективные методы лечения на основании определения причин и механизмов развития болезни.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Влияние лекарственных препаратов на результаты лабораторных исследований.

Приложение 2

Неорганизованный осадок мочи (кристаллические образования).

Приложение 3

Нормальные показатели мочи у детей (ммоль/сутки)

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю. Г., Кузьмичева Г. М., Руденко В. И., Рапопорт Л. М. Клиническое значение комплексного исследования мочевых камней. Материалы Пленума правления Российского общества урологов, Москва, 2003, стр. 58-59.
2. Аляев Ю. Г., Руденко В. И., Рапопорт Л. М., Васильев П. В. Показания к цитратной терапии с целью подготовки к ДЛТ. Материалы Пленума правления Российского общества урологов, Москва, 2003, стр. 59-60.
3. Амосов А. В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике. Врач, 2000, №6, стр. 38-39.
4. Антибактериальная химиотерапия. Материалы цикла усовершенствования врачей. Под редакцией проф. В. П. Яковлева с соавторами, Москва.- 2002, 263 с.
5. Баранник С.В. История открытия нанобактерии//Науки о человеке - Сб. статей по материалам третьего конгресса молодых учёных и специалистов. - Томск, СГМУ. - 2002
6. Баранник С.В., Науменко Н.А. Перспективы изучения нанобактерии в медицине//Сб. статей по результатам всероссийской 60-ой юбилейной научной студенческой научной конференции имени Н.И. Пирогова (23 - 25 апреля 2001г.) - Томск, 2002
7. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: руководство для врачей. - М.:Юниверсум, 1993. - 398 с.
8. Бертрам Г. Катцунг Базисная и клиническая фармакология: в 2-х томах./ Пер. с англ. - М.- СПб.: Бином - Невский Диалект, 1998, Т1 - 607с., Т2 - 670 с.
9. Большая Российская энциклопедия лекарственных средств. Том 1-2. Ремедиум, Москва, 2001, 821 с.
10. Гудер В.Г., С. Нарайанан, Г.Виссер, Б.Цавта // Пробы: от пациента до лаборатории. - GIT VERLAG, Germany, 2001.
11. Дзеранов Н. К., Бешлиев Д. А. Лечение мочекаменной болезни - комплексная медицинская проблема./ Consilium-medicum: приложение - Урология. 2003, стр.18-22.
12. Калинина С. Н., Тиктинский О. Л., Александров В. П., Михайличенко В. В., Алетин Р. Р. Клиническая эффективность препарата Канефрон в лечение больных мочекаменной болезнью после оперативных вмешательств. Тезисы докладов VI Российского Национального Конгресса "Человек и лекарство", 19-23 апреля 1999г., Москва, с. 298.
13. Камышников В.С. // Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. - Минск, 2002.
14. Константинова О.В. Метаболические различия нерезидивного и рецидивного уролитиаза // Урология.-1999.-N 5.- С8-9.
15. Литвицкий П. Ф. Патопфизиология: Учебник: в 2-х томах.- М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002. - 365с.
16. Международная статистическая классификация болезней и проблем связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10): Краткий вариант.-Мн.:ООО"Асар", 2001.-400с.
17. Меньшиков В.В. // Клиническая лабораторная аналитика. - в 3-х томах. - М.: Медицина, 2000.
18. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. / Под ред. К. Д. Краснопольской. - М., РОО "Центр социальной адаптации и реабилитации детей "Фохат", 2005г. - 364 с.
19. Пытель Ю. А., Золотарев И. И. Уратный нефролитиаз. М.:1995; 176 с.
20. Руководство по нефрологии: Пер. с англ./ Под ред. Дж. А. Витворт, Дж. Р. Лоуренса., М.: Медицина, 2000, стр. 290-301.

21. Руководство по урологии в 3-х томах./ Под ред. Н. А. Лопаткина. М.: Медицина, 1998.
22. Секреты эндокринологии./ Пер. с англ. под. Ю. А. Князева, 2-е испр. и допол. Москва: Изд-во ЗАО "Бином", 2001, 464 с.
23. Сэнфорд Д., Гилберт Д., Гербердинг Д., Сэнде М. Антибактериальная терапия. /Пер. с англ.- М.: Практика, 1996, 224 с.
24. Тиктинский О.Л., Александров В.П. // Мочекаменная болезнь. - Санкт-Петербург, 2000, 384 с.
25. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека.- М.: Хризостом, 2001.- 304с.
26. Юрьева Э.А., Матковская Т.А., Елагина И.А., Столяров Ю.Ю. Бисфосфонаты в фармакотерапии костных заболеваний. Экспериментальная и клиническая фармакология., 2000, том 63, С.74-79.
27. Adams J.S., Song C.F., Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydro-chlorthiazide. *Ann Inter Med* 1999; 130: 658-660.
28. Agreste A.S., Schor N., Heilberg I.P. The effect of hardness of drinking water upon calculi growth in rats. In: Borghi L., Meschi T., Briganti A., Schianchi T., Novarini A. eds. *Kidney Stones (Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis)*. Editoriale Bios, Parma, Italy; 1999: 487.
29. Agreste A.S., Schor N., Heilberg I.P. Mineral composition of natural (NW) and sparkling water (SW) and calculi growth in rats. In: Borghi L., Meschi T., Briganti A., Schianchi T., Novarini A. eds, *Kidney Stones (Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis)*. Editoriale Bios, Parma, Italy; 1999: 489.
30. Akos Pap M.D. The management of smooth muscle spasm. Budapest, 1998, 266 p.
31. Allison M.J., Dawson K.A., Mayberry W.R., Foss J.G. *Oxalobacter formigenes* gen. nov. sp nov: oxalate degrading bacteria that inhabit the gastrointestinal tract. *Arch Microbiol* 1985;141:p.1-7.
32. Amsden G.W., Schentag J.J. Tables of antimicrobial agent pharmacology. In: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R., eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p.566-89.
33. Bataille P., Achard J.M., Fournier A. et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991; 39: p.1193-1205.
34. Bataille P., Charransol G., Gregoire I. et al. Effect of calcium restriction on renal excretion of oxalate and the probability of stones in the various pathophysiological groups with calcium stones. *J Urol* 1983; 130: p.218-223.
35. Barcelo P., Wuhl O., Servitge E., Rousaud A., Pak C.Y.C. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 150: p.1761-1764.
36. Bjorklund M, Ciftcioglu N, Kajander EO, () Extraordinary survival of nanobacteria under extreme condition. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 1998; 3441:p.123.
37. Body J.J. Bisphosphonates as chemotherapeutic agents. Current opinion in oncologic, endocrine and metabolic investigational. // *Drugs*. 2000, Vol.2.p.155-181.
38. Borghi L., Meschi T., Amato F., Briganti A., Novarini A., Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155: p.839-843.
39. Borsatti A. Calcium oxalate nephrolithiasis: defective oxalate transport. *Kidney Int* 1991; 39: p.1283-1298.
40. Breslau N.A., Brinkley L., Hill K.D., Pak C.Y.C. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: p.140-146.
41. Breslau N.A., McGuire J.L., Zerwekh J.E., Pak C.Y.C. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: p.369-373.

42. Breslau N.A., Padalino P., Kok D.J., Kirn Y.G., Pak C.Y.C. Physicochemical effects of a new slow-release potassium phosphate preparation (Urophos-K) in absorptive hypercalciuria. *J Bone Miner Res* 1995; 10: p.95.
43. Brinkley L.J., Gregory J., Pak C.Y.C. A further study of oxalate bioavailability in foods. *J Urol* 1990; 144: p.94-96.
44. Burton S.K. Nanobacteria growth characteristics and biofilm formation. Proceedings American Society of Microbiology 101st General Meeting, May 20-24, 2001, Orlando. Abstract I-98, p 437.
45. Bushinsky D.A., Bashir M.A., Riordon D.R., Nakagawa Y., Coe F.L., Grynblas M.D. Increased dietary oxalate does not increase urinary calcium oxalate saturation in hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1999; 55: p.602-612.
46. Bushinsky D.A., Kirn M., Sessler N.E., Nakagawa Y., Coe F.L. Increased urinary saturation and kidney calcium content in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1994; 45: p.58-65.
47. Carr RJ (1954) A new theory of the formation of renal calculi. *Brit J Urol* 26:p.105.
48. Caudarella R., Rizzoli E., Buffa A., Bottura A., Stefoni S. Comparative study of the influence of 3 types of mineral water in patients with idiopathic calcium lithiasis. *J Urol* 1998; 159: p.658-663.
49. Chan J. C.M. Renal tubular acidosis. - *J. Pediatr.*, 1983, 102: p.327.
50. Ciftcioglu N, Bjorklund M, Kajander E.O. Stone formation and calcification by nanobacteria in human body. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 1998;3441:p.105.
51. Ciftcioglu N, Kajander E.O. Growth factor for nanobacteria *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 2000;3755:p.113.
52. Ciftcioglu N, Kajander E.O. Interaction of nanobacteria with cultured mammalian cells. *Pathophysiology* 1998;4:29.
53. Ciftcioglu N, Kajander E.O., Miller-Hjelle M.A., Hjelle J.T. Nanobacteria: controversial pathogens in nephrolithiasis and polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:445.
54. Ciftcioglu N., Miller-Hjelle M.A., Hjelle J.T., Kajander E.O. Inhibition of nanobacteria by a modified microdilution method. *Antimicrob Agents Chemoter* 2002;46:2077.
55. Ciftcioglu N., Pelttari A., Kajander E.O., Extraordinary growth phases of nanobacteria isolated from mammalian blood. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 1997;3111:429
56. Cirillo M., Laurenzi M., Panarelli W., Stamler J. Urinary sodium to potassium ratio and urinary stone disease. *Kidney Int* 1994; 46: 1133-1139.
57. Cisar J.O., Xu D-Q., Thompson J., Swaim W., Hu L, Kopecko D.J., An alternative interpretation of nanobacteria-induced biomineralisation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:11511.
58. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nefron* 1976;16:p.31-41.
59. Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B., Stampfer M.J. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: p.833-838.
60. Curhan G.C., Willett W.C., Speizer F.E., Spiegelman D., Stampfer M.J. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Inter Med* 1997; 126: p.497-504.
61. Curhan G.C., Willett W.C., Speizer F.E., Stampfer M.J. Beverage use and risk of kidney stones in women. *Ann Inter Med* 1998; 128:p.534-540.
62. Curhan G.C., Willett W.C., Speizer F.E., Stampfer M.J. Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: p.840-845.
63. Ettinger B. Hyperuricosuria and calcium oxalate lithiasis: a critical review and future outlook. In: Borghi L., Meschi T., Briganti A., Schianchi T., Novarini A. eds. *Kidney Stones (Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis)*. Editoriale Bios, Parma, Italy; 1999: p.51-57.

64. Ettinger B. Recurrent nephrolithiasis: natural history and effect of phosphate therapy, a double-blind controlled study. *Am J Med* 1976; 61: p.200-206.
65. Ettinger B., Citron J.T., Livermore B., Dolman L.I. Chlortalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol* 1988; 139: p.679-684.
66. Ettinger B., Pak C.Y.C., Citron J.T., Thomas C., Adams-Huet B., Van Gessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 158: p.2069-2073.
67. Ettinger B., Tang A., Citron J.T., Livermore B., Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986; 315: p.1386-1389.
68. Folk R.L. SEM imaging of bacteria and nanobacteria in carbonate sediments and rocks. *J Sediment Petrol* 1993;63:p.990.
69. Giannini S., Nobile M., Sartori L. et al. Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: p.261-271.
70. Heilberg I.P., Martini L.A., Draibe S.A., Ajzen H., Ramos O.L., Schor N. Sensitivity to calcium intake in calcium stone forming patients. *Nephron* 1996; 73: p.145-153.
71. Heilberg I.P., Martini L.A., Szejnfeld V.L. et al. Bone disease in calcium stone-forming patients, *Am J Nephrol* 1994; 42: p.175-182.
72. Heilberg I.P., Martini L.A., Szejnfeld V.L., Schor N. Effect of thiazide diuretics on bone mass of nephrolithiasis patients with idiopathic hypercalciuria and osteopenia. *J Bone Miner Res* 1997; 12: S479 (Abstract).
73. Heilberg I.P., Martini L.A., Teixeira S.H. et al. Effect of etidronate treatment on bone mass of male nephrolithiasis patients with idiopathic hypercalciuria and osteopenia. *Nephron* 1998; 79: p.430-437.
74. Hess B. Low calcium diet in hypercalciuric calcium nephrolithiasis patients: first do no harm. *Scanning Microsc* 1996; 10: p.547-554.
75. Hess B., Jost C., Zipperle L., Takkinen R., Jaeger P. High calcium intake abolishes hyperoxaluria and reduces urinary crystallization during a 20-fold normal oxalate load in humans. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: p.2241-2247.
76. 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 seed crystals and urinary macromolecules. *Urol Res* 27: 1999:p.417
77. Holmes R.P., Goodman H.O., Hart L.J., Assimos D.J. Relationship of protein intake to urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int* 1993; 44: p.366-372.
78. Hosking D.H., Erickson S.B., Van Den Berg C.J., Wilson D.H., Smith L.H. The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J Urol* 1983; 130: p.1115-1118.
79. Hughes C., Dutton S., Trusell A. High intakes of ascorbic acid and urinary oxalate. *J Hum Nutr* 1981; 35: p.274-280.
80. Jaeger P., Lippuner K., Casez Jp., Hess B., Ackermann D., Hug C. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. *J Bone Min Res* 1994; 9: p.1525-1532.
81. Kajander E.O., Bjorklund M., Ciftcioglu N. Mineralisation by nanobacteria. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 1998: 3441: p.86.
82. Kajander E.O., Ciftcioglu N. Nanobacteria as extremophiles. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 2000:3755:106.
83. Kajander E.O., Ciftcioglu N., Aho K. Detection of nanobacteria in viral vaccines. *Proceeding of the American Society of Microbiology, 101st General Meeting 20-24 May 2001, Orlando. Abstract Y-3, p 736.*
84. Kajander E.O., Kironen I., Akerman K., Pelttari A., Ciftcioglu N. Nanobacterial from blood, the smallest autonomously replicating agent on Earth. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 1997:3111:420
85. Kwak C. et al... Urinary Oxalate level and the Enteric Bacterium *Oxalobacter formigenes* in Patients with Calcium Oxalate Urolithiasis. *European Urology* 44, 2003, p. 475-481.

86. Laerum E., Larsen S. Thiazide prophylaxis of Urolithiasis. *Acta Med Scand* 1984; 215: p.383-389.
87. Leiske J.C., Toback F.G. Renal cell-urinary crystal interaction. *Curr Opin Nephrol Hypertens.*-2000, 9: p.349.
88. Lemann J.J., Adams N.D., Gray R.W. Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med* 1979; 301: p.535-541.
89. Lemann J.J., Pleuss J.A., Gray R.W., Hoffmann R.G. Potassium administration increases and potassium deprivation reduces urinary calcium excretion in healthy adults. *Kidney Int* 1991; 39: p.973-983.
90. Marangella M., Fruttero B., Bruno M., Linari F. Hyperoxaluria in idiopathic calcium stone disease: further evidence of intestinal hyperabsorption of oxalate. *Clin Sci* 1982; 63: p.381-385.
91. Marangella M., Vitale C., Petrarulo M., Rovera L., Dutto F. Effects of mineral composition of drinking water on risk for stone formation and bone metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Min Sci* 1996; 91: p.313-318.
92. Marshall R.W., Cochran M., Hodgkinson A. Relationships between calcium and oxalic acid intake in the diet and their excretion in the urine of normal and renal-stone-forming subjects. *Clin Sci* 1972; 43: p.91-99.
93. Martini L.A., Cuppari L., Cunha M.A., Schor N., Heilberg. Potassium and sodium intake and excretion in calcium stone forming patients. *J Renal NuU* 1998; 8: p.127-131.
94. Martini L.A., Heilberg I.P., Cuppari L., Medeiros F.A.M., Draibe S.A., Ajzen H., Schor N. Dietary habits of calcium stone formers. *Brazilian J Med Biol Res* 1993; 26: p.805-812.
95. Martini L.A., Szejnfeld V.L., Colugnati A.B., Cuppari L., Schor N., Heilberg I.P. High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone forming patients, *Am J Nephrol* 1999; 80: p.60-65.
96. Massey L.K., Roman-Smith H., Sutton R.A. Effect of dietary oxalate and calcium on urinary oxalate and risk of formation of calcium oxalate kidney stones. *J Am Diet Assoc* 1993; 93: p.901-906.
97. Massey L.K., Whiting S.J. Dietary salt, urinary calcium and bone loss. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 731-736.
98. Miller-Hjelle MA, Hjelle JT, Ciftcioglu N, Kajander EO (2003) Nanobacteria: method for growth and identification of the recently discovered calciferous microbe. In Olson W (ed) *Rapid analytical microbiology: the chemistry and physics of microbial identification*. Sue Horwood, Storrington.
99. Muldowney F.P., Freaney R., Moloney. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 1982; 22: 292-296.
100. Nishiura J.L., Martini L.A., Andriolo A., Schor N., Heilberg I.P. Effect of calcium intake upon urinary oxalate excretion in calcium stone forming (CSF) patients. In: Borghi L., Meschi T., Briganti A., Schianchi T., Novarini A. eds *Kidney Stones (Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis)*. Editoriale Bios, Parma, Italy, 1999: p.511-512.
101. Pak C.Y.C. Kidney stones. *Lancet* 1998; 351: p.1797-1801.
102. Pak C.Y.C. Medical prevention of renal stone disease. *Nephron* 1999; 81 Suppl 1): p.60-65.
103. Pak C.Y.C., Kaplan R., Bone H., Townsend J., Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. *N Engl J Med* 1975; 292: p.497-500.
104. Pietschmann F., Breslau N.A., Pak C.Y.C. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1992; 7: p.1383-1388.
105. Price P.A., Thomas G.R., Pardini A.W., Figueira W.F., Caputo G.M., Williamson M.K. Discovery of a high molecular weight complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix -carboxyglutamic acid protein in the serum of etidronate-treated rats. *J Biol Chem* 2002;277: p.3926.
106. Ramello A., Vitale C., Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J nephrol.*-2000.,13:S45.
107. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937;105: p.1009.

108. Rodgers A.L. Effect of mineral water containing calcium and magnesium on calcium oxalate Urolithiasis risk factors. *Urol Int* 1997; 58: p.93-99.

109. Sakhae K., Harvey J.A., Padalino P.K., Whitson P., Pak C.Y.C. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol* 1993; 150: p.310-312.

110. Sakhae K., Nicar M., Hill K., Pak C.Y.C. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int* 1983; 24: p.348-352.

111. Schwartz G.J., Haycock G.B., Edalman C.M., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58: p.259-63.

112. Seltzer M.A., Low R.K., McDonald M., Shami G.C., Stoller M.L. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic nephrolithiasis. *J Urol* 1996; 156: p.907-909.

113. Shokeir A.A. Renal Colic: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Eur Urol* 2001; 39: p.241-9.

114. Siener R. and all. Prospective Study on the efficacy of Selective Treatment and Risk Factors for Relapse in Recurrent Calcium Oxalate Stone Patients. *European Urology* 44, 2003, p. 467-474.

115. Siener R., Albrecht Hesse. The effect of Different Diets on Urine Composition and the Calcium Oxalate Crystallisation in Healthy Subject. *European Urology* 42, 2002, p. 289-296.

116. Soygur T, Akbay A, Kupeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. *J. Endourol.* 2002 Apr;16(3):p. 149-52.

117. Tiselius H-G., Ackermann O., Alken P., Buck C., Conort P., Gallucci M.// Guidelines on urolithiasis, 1998.

118. Tiselius H.G. Drug treatment: a critical review and future outlook. In: Borghi L., Meschi T., Briganti A., Schianchi T., Novarini A. eds. *Kidney Stones (Proceedings of the 8th European Symposium on Urolithiasis)*. Editoriale Bios, Parma, Italy: 1999: p.127-128.

119. Tiselius H.-G. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU international* 2000, 91, p.758-767.

120. Trinchieri A., Nespoli R., Ostini F., Rovera F., Zanetti G., Pisani E. A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. *J Urol* 1998; 159: p.654-657.

121. Wabner C.L., Pak C.Y.C. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 1993; 149: p.1405-1408.

122. Wandzilak T., D'Andre S., Davis P., Williams H. Effect of high dose of vitamin C on urinary oxalate levels. *J Urol* 1994; 151: p.834-837.

123. Weisinger J.R. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. *Kidney Int* 1996; 49: p.1507-1518.

124. Zanchetta J.R., Rodrigucz G., Negri A.L., del Valle E., Spivacow R. Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. *Nephron* 1996; 73: p.557-560.

author: ВОЩУЛА В. И.

title: МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

This file was created with BookDesigner program

bookdesigner@the-ebook.org

19.01.2007