

© С. Н. Левковский, В. В. Протошак, И. Б. Джалилов, 2010
УДК 616.62-003.7-08

С. Н. Левковский

В. В. Протошак

И. Б. Джалилов

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Влияние Блемарена на насыщение мочи уратными камнеобразующими соединениями

Этиотропное лечение мочекаменной болезни до настоящего времени является актуальной проблемой в клинике урологии. Выяснялись уровни pH , при которых происходит минимизация осаждения малорастворимых уратных камнеобразующих соединений и диапазона pH применения Блемарена с целью метафилактики уратного нефролитиаза. Исследованы комплексные показатели насыщения мочи уратными камнеобразующими соединениями у 26 пациентов после дистанционной и контактной литотрипсии, самостоятельного отхождения и хирургического удаления (без резидуальных фрагментов) камней уратного генеза, принимавших Блемарен на протяжении 1 мес для коррекции pH мочи и метафилактики заболевания. Для устранения риска возникновения центров камнеобразования из мочевой кислоты и урата аммония достаточно увеличения pH мочи до 5,8–5,9, но при длительной терапии это может привести к формированию нерастворимой оболочки из гидроксилатапата.

Ключевые слова: уrolитиаз, эпитахсильные системы, насыщение мочи, камнеобразующие соединения, камнеобразование, Блемарен

Проблема патогенетического лечения мочекаменной болезни до настоящего времени является актуальной. По данным ряда исследователей [1, 2], пациентов с этим заболеванием становится все больше. В некоторых регионах мочекаменной болезнью страдают до 40–45 % жителей. Среди пациентов, обращающихся к урологу, до половины составляют больные с конкрементами мочевой системы.

До наших дней данная проблема решается двояко: либо консервативное лечение, направленное на самостоятельное отхождение камней небольших размеров, либо оперативное или аппаратное пособие. И тот, и другой метод не решают до конца самой проблемы. При консервативном методе лечения часто не удается добиться отхождения камня, а драгоценное время теряется. Оперативные и аппаратные методы лечения не гарантируют излечения. Частота рецидивирования весьма велика — до 55–80 %.

Все современные достижения урологии и нефрологии не позволяют аргументированно сформулировать направления профилактики мочекаменной болезни [3–5]. Основная задача в настоящее время — определение активности уrolитиаза и способы индивидуальной метафилактики.

Кристаллические компоненты мочевых камней формируются из солей мочевой, щавелевой и фосфорной кислот в моче при определенных для каждого вида камней концентрациях водородных ионов, которым соответствуют определенные значения pH мочи. Этот показатель является фактором риска мочекаменной болезни и обязательно должен учитываться при разделении камней на группы. Было установлено, что оптимальные значения pH для кристаллизации солей мочевой кислоты — до 5,5, щавелевой — 6,0–6,8, фосфорной — выше 7 [6–8]. Учитывая это, в обобщенном виде классификация мочевых камней выглядит следующим образом [9–12]:

А. Кристаллические конкременты

I. Неорганические:

а) при pH мочи 6,0 — кальций-оксалат (вевелит, вевделлит);

б) при pH мочи 6,5 — кальций-фосфат (гидроксилатапатит, брушит, витлокит);

в) при pH мочи 7,1 — магний-аммоний фосфат (струвит).

II. Органические:

а) при pH мочи 5,5–6,0 — мочевая кислота и ураты, цистин, ксантин;

б) при pH мочи 6,0 — урат аммония.

Б. Белковые конкременты — при pH мочи 6,0–7,5.

Цель исследования — выяснение уровней pH , при которых происходит минимизация осаждения малорастворимых уратных камнеобразующих соединений, и диапазона pH для применения Блемарена с целью метафилактики уратного нефролитиаза.

Материалы и методы

Исследованы комплексные показатели насыщения мочи уратными камнеобразующими соединениями у 26 пациентов после дистанционной и контактной литотрипсии, самостоятельного отхождения и хирургического удаления (без резидуальных фрагментов) конкрементов уратного происхождения, принимавших Блемарен на протяжении одного месяца с целью коррекции pH мочи и метафилактики заболевания.

Расчет степеней насыщения (СН) мочи основными камнеобразующими соединениями, последовательности их осаждения и определение соединений, инициирующих кристаллизацию, производили по оригинальной программе расчета равновесного состава двухфазной многокомпонентной системы и математической модели мочи, разработанной на кафедре уро-

логии ВМА им. С. М. Кирова [12–14], исходя из биохимического состава суточной мочи. Также определяли произведение ионов (ПИ), степени кристаллизации (СК), массу осаждающегося камнеобразующего соединения (γ), объем осадка (мл), оптимальный для конкретного пациента уровень pH мочи, минимизирующий ее насыщение основными камнеобразующими соединениями.

Степень насыщения можно рассчитать по формуле [12, 13]:

$$СН_i = r_i \sqrt{\frac{ПИ_i}{ПР_i}},$$

где $СН_i$ — степень насыщения системы малорастворимым соединением i ; $ПИ_i$ — произведение активностей ионов для соединения i ; $ПР_i$ — произведение растворимости того же соединения; r_i — показатель корня.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены выявленные эпитаксильные системы уратных камнеобразующих соединений.

Физико-химические условия осаждения (диапазон pH осаждения, верхняя граница метастабильной зоны насыщения мочи основны-

Таблица 1

Эпитаксильные системы уратных камнеобразующих соединений

Иницирующее кристаллизацию камнеобразующее соединение (ядро)	Количество эпитаксильных систем, N	Последовательность осаждения камнеобразующих соединений		
		I	II	III
Мочевая кислота (HUR)				
HUR	1	CAOX*	—	—
HUR	2	CAOX	HAP	—
HUR	3	CAOX	HAP	AMUR
HUR	4	CAOX	AMUR	—
HUR	5	HAP	CAOX	—
Урат аммония (AMUR)				
AMUR	1	HAP**	—	—
AMUR	2	HAP	CAOX	—
AMUR	3	HAP	CAOX	HUR
AMUR	4	HAP	MAP***	—
AMUR	5	CAOX	HAP	—

Окончание табл. 1

Урат натрия (NAUR)				
NAUR	1	HAP	CAOX	—
NAUR	2	CAOX	HAP	—

* CAOX — оксалат кальция; ** HAP — гидроксилатапатит; *** MAP — фосфат магния-аммония (струвит)

ми камнеобразующими соединениями) определяют структуру уратных эпитапаксильных систем (табл. 2).

В 96,5 % случаев на ядро из мочевой кислоты осаждается оксалат кальция. Никогда не наблюдалось выпадения в осадок урата натрия совместно с мочевой кислотой, что обусловлено диапазоном *pH* его осаждения 5,5–5,8, в то время как для мочевой кислоты он составляет 4,5–5,4. Как составляющая, урат натрия более характерен для фосфатных эпитапаксильных систем.

Учитывая многообразие эпитапаксильных систем мочи, для сравнения их камнеобразующей активности мы применили обобщающие расчетные количественные показатели (табл. 3):

- масса образующего ядро камнеобразующего соединения в общем осадке (г) — *MN*;
- концентрация образующего ядро камнеобразующего соединения (г/л) = *MN* (г) : диурез (л) — *CN*;

- объем осадка из 1 л мочи (мл) — *VD*;
- масса общего осадка (г) — *MD*.

По нашим данным, на долю уратов приходится 30,7 % всех камнеобразующих эпитапаксильных систем мочи, и они по частоте занимают второе место после фосфатных.

Уратные эпитапаксильные системы являются наиболее «агрессивными», по сравнению с фосфатными и оксалатными, и обуславливают наиболее быстрое формирование ядра камнеобразования и его максимальный рост.

Ураты натрия и аммония — хотя и редкие, но самые активные по количественным характеристикам активности камнеобразования системы. В убывающей последовательности это можно отразить так: *NAUR* → *AMUR* → *HUR*.

Исходные данные — до назначения препарата — приведены в табл. 4, через 1 мес применения Блемарена — в табл. 5.

Пациентам был рекомендован прием препарата «Блемарен» с индивидуальным подбором

Физико-химические условия осаждения уратных камнеобразующих соединений

Таблица 2

Ядро	<i>pH</i>	Верхняя граница метастабильной зоны	Осаждение до степени насыщения	Лимитирующее осаждение вещества
URAT	5,19±0,32	NA*	NA	URAT
HUR	5,04±0,19	1,96	1,44±0,39	URAT
AMUR	5,63±0,23	2,19	1,25±0,24	URAT
NAUR	5,65±0,17	2,06	1,16±0,07	URAT

* NA — не применимо

Количественные показатели активности камнеобразования

Таблица 3

Ядро	<i>MN</i>	<i>CN</i>	<i>VD</i>	<i>MD</i>
CAOX	0,05±0,10	0,04±0,07	0,33±0,18	0,80±0,40
URAT	0,82±0,38	1,09±0,39	0,49±0,22	1,03±0,54
HUR	0,74±0,40	1,15±0,43	0,44±0,23	0,90±0,55
AMUR	1,01±0,14	0,85±0,40	0,63±0,09	1,36±0,22
NAUR	1,34±0,14	1,16±0,07	0,67±0,09	1,60±0,25

Таблица 4

Исходные показатели пересыщения мочи уратными камнеобразующими соединениями

Ядро (верхняя граница метастабильной зоны)	Степень насыщения, $M \pm \sigma$	Диапазон pH , $M \pm \sigma$	Частота нуклеации, %	Степень насыщения >1 , %	Степень кристаллизации >1 , %
HUR (1,96)	1,12 \pm 1,00	5,04 \pm 0,19	74,4	74,4	74,4
AMUR (2,19)	2,00 \pm 0,62	5,63 \pm 0,23	20,5	20,5	20,5
NAUR (2,06)	1,43 \pm 0,66	5,65 \pm 0,17	5,1	5,1	5,1

Таблица 5

Показатели пересыщения мочи уратными камнеобразующими соединениями через 1 мес после применения Блемарена

Ядро (верхняя граница метастабильной зоны)	Степень насыщения, $M \pm \sigma$	Диапазон pH , $M \pm \sigma$	Частота нуклеации, %	Степень насыщения >1 , %	Степень кристаллизации >1 , %
HUR (1,96)	1,38 \pm 0,38	5,73 \pm 0,14	0	61,5	0
AMUR (2,19)	1,8 \pm 0,62	5,71 \pm 0,15	14,1	33,3	29,4
NAUR (2,06)	1,43 \pm 0,43	5,79 \pm 0,14	0	32,1	0

дозы для достижения рассчитанного оптимального уровня pH мочи ($M \pm \sigma = 5,67 \pm 0,17$). Условием, соответствующим оптимальному значению pH , принято равенство степени насыщения гидроксилпатитом (CH_HAP) и утроенного значения степени насыщения мочевой кислотой (CH_HAP): $3 \cdot CH_HAP = CH_HAP$.

Выводы

Для устранения риска возникновения центров камнеобразования из мочевой кислоты и урата аммония достаточно увеличения уровня pH мочи до 5,8–5,9 (табл. 6), но при длительной терапии это может привести к формированию нерастворимой оболочки из гидроксилпатита.

Снижение насыщения мочи уратом аммония недостоверно, однако риск его нуклеации снижается в 1,5 раза.

Достоверно повышается насыщение мочи оксалатом кальция. В 73,9 % случаев оно превышает верхнюю границу метастабильной зоны, что в 26,1 % случаев является причиной его нуклеации.

Насыщение мочи гидроксилпатитом и карбонатпатитом — как наименее растворимыми фосфатными камнеобразующими соединениями — достоверно повышается, но остается в пределах метастабильной зоны вплоть до достижения уровня pH мочи 5,8. За счет этих соединений также возможен рост образующихся центров кристаллизации из урата аммония. При более высоком уровне pH воз-

Таблица 6

Значения pH и степени насыщения мочи малорастворимыми уратными камнеобразующими соединениями до и после приема Блемарена

Камнеобразующее соединение (верхняя граница его метастабильной зоны)	До приема Блемарена, $M \pm \sigma$ (A_0), $n=26$	После приема Блемарена, $M \pm \sigma$ (A_1), $n=26$	p -уровень A_0-A_1
pH мочи	5,19 \pm 0,32	5,67 \pm 0,17	$<0,01$
HUR (1,96)	1,12 \pm 1,00	1,38 \pm 0,38	$<0,01$
AMUR (2,19)	2,00 \pm 0,62	1,80 \pm 0,62	$>0,05$
NAUR (2,06)	1,43 \pm 0,66	1,43 \pm 0,43	$>0,05$

можно спонтанное выпадение гидроксилата в осадок.

Применение корректирующих уровень pH мочи препаратов необходимо сочетать, как минимум, с увеличением диуреза до 1,2 л/сут [12].

Наиболее подходящим для коррекции уровня pH в целях метафилактики уратного нефролитиаза является Блемарен. Препарат позволяет быстро, эффективно, дозированно и контролируемо проводить коррекцию этого важнейшего в камнеобразовании параметра.

Литература

1. Дзеранов Н. К., Бешлиев Д. А. Лечение мочекаменной болезни — комплексная медицинская проблема // Consilium Medicum (прилож. Урология). М., 2003. С. 18–22.
2. Аполихин О. И. Состояние оказания урологической помощи в России и задачи службы по реализации национального проекта «Здоровье»: Пути улучшения образования уролога. М.: Дипак, 2007.
3. Аляев Ю. Г., Кузьмичева Г. М., Руденко В. И., Рапопорт Л. М. Клиническое значение комплексного исследования мочевых камней: Матер. Пленума правления Рос. об-ва урологов. М., 2003. С. 58–59.
4. Пытель Ю. А., Золотарев И. И. Уратный нефролитиаз. М., 1995.
5. Тиктинский О. Л., Александров В. П. Мочекаменная болезнь. СПб., 2000.
6. Левковский С. Н., Левковский Н. С. Физико-химические аспекты оценки активности и профилактики уrolитиаза: Отчет о НИР «Минерал»; № 3.01.117. п. 12. СПб., 2004.
7. Шпилень Е. С., Левковский Н. С., Левковский С. Н. Значение коррекции pH мочи в профилактике уrolитиаза // Клин. патофизиол. 2004. С. 12–19.
8. Левковский С. Н., Шпилень Е. С., Саматыго А. Б. и др. Влияние изменений pH мочи на ее насыщение малорастворимыми камнеобразующими соединениями // Вестн. Рос. ВМА. 2008. № 4 (24). С. 39–42.
9. Голованова О. А. Патогенные минералы в организме человека. Омск: Изд-во ОмГУ, 2006.
10. Чиглинцев А. Ю., Сокол Э. В., Нохрин Д. Ю. Структура, минеральный и химический состав мочевых камней. Челябинск, 2010. С. 62–81.
11. Marshall L., Stoller M. V. Meng. Urinary Stone Disease. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey, 2007. P. 69–85.
12. Левковский С. Н. Мочекаменная болезнь: прогнозирование течения и метафилактика. СПб., 2010.
13. Авт. свид. № 1355930 СССР, МКИ 4 G 01 33/48. Способ прогнозирования камнеобразования в мочевых путях / Шевцов И. П., Левковский Н. С., Левковский С. Н., Полянский А. Ф. № 3823055/28–14; заявлено 06.12.84; опубл. 30.11.87. Бюл. № 44.
14. Шевцов И. П., Левковский Н. С., Сотников В. В., Егоров А. А. Методика расчета равновесного химического состава мочи применительно к прогнозированию камнеобразования. Л.: ЛТИ им. Ленсовета, 1979.

S. N. Levkovskiy, V. V. Protoshchak, I. B. Dzhililov

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

The influence of blemaren on urine saturation by urate calculus forming compounds

Etiotropic treatment of urolithiasis is till now an actual problem in urology clinic. pH levels at which there is minimal sedimentation of uratic compounds and an optimal pH range for Blemaren application on purpose of preventive maintenance in nephrolithiasis were found out. Complex indicators of urine saturation with urate calculus forming compounds after a remote and contact lithoclasty, spontaneous removal and surgical removal (without fragments) of uratic stones, were investigated in 26 patients who were on Blemaren treatment for 1 month. For minimization of risk of uric acid and ammonium stone formation centers it is enough to increase urine pH up to 5,8–5,9, but prolonged therapy it possibly can lead to formation of an insoluble hydroxilapatits covering.

Key words: urolithiasis, urine epitaxy, urine saturation, calculus forming compounds, urine stone formation, Blemaren