

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

З.А. Кадыров, И. Нусратуллоев, А.А. Саакян, В.В. Кондаков,
М. Пирназаров, Д.С. Низомов

Кафедра хирургии и онкологии с курсом урологии ФПКМР

Российского университета дружбы народов

ФГУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН;

Республиканский клинический центр «Урология», Душанбе, Таджикистан

Введение. В условиях реформирования здравоохранения, осуществляемого на фоне ухудшения общего состояния здоровья населения, что обусловлено кризисными явлениями в экономике страны, повышается уровень заболеваемости и обращаемости населения за медицинской помощью.

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает одно из первых мест среди урологических заболеваний, составляя в среднем по России 34,2% [4,8]. Пациенты, страдающие нефролитиазом, составляют 30-40 % всего контингента урологических стационаров. У большинства пациентов мочекаменная болезнь встречается в наиболее трудоспособном возрасте - 30-50 лет [2,7,10].

Большинство трудов, посвящённых проблеме лечения и профилактики рецидивов мочекаменной болезни, не учитывают современные диагностические возможности. Обследование больных носит непоследовательный характер. При выборе диагностического метода не учитывается его информативность.

Значительные достижения науки и техники предоставили возможность внедрения высокоинформативных методов оценки анатомо-функционального состояния почек и верхних мочевых путей. Это позволило расширить представления о роли местных факторов в генезе мочекаменной болезни [7]. Однако сохраняющаяся до сих пор недостаточность сведений о единой концепции камнеобразования обуславливает перспективность и актуальность будущих научных исследований в этой отрасли.

До настоящего времени нет ответов на вопросы, достоверно указывающих на наличие у больных мочекаменной болезнью метаболических нарушений, которые способствуют образованию камня. Для оценки многообразия действующих патогенетических механизмов совершенно необходимым является наличие универсального метода или группы методов, позволяющих оперативно определять комплекс основных показателей и контролировать соотношение по мере развития патологического процесса.

Одной из групп методов является хромато-масс-спектрометрия основных групп литогенных веществ и соединений, определяющих условия образования и развития камня, а также агрегатометрия, позволяющая определять возможность возникновения в перенасыщенной литогенными веществами моче агрегатов кристаллов с необходимыми для дальнейшего роста камня минимальными размерами [3,4,9,13].

Целью нашей работы явилась оценка информативности хромато-масс-спектрометрии и агрегатометрии в диагностике, прогнозе, возникновения и развития мочекаменной болезни.

Материалы и методы исследования. Работа основывается на данных клинико-лабораторного обследования 123 больных МКБ (табл. 1).

Максимальное количество пациентов (76) было в возрасте от 31 до 50 лет, что составило 61,8 % от общего количества больных. Заболевание одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

З.А. Кадыров, И. Нусратуллоев, А.А. Саакян, В.В. Кондаков,
М. Пирназаров, Д.С. Низомов

Кафедра хирургии и онкологии с курсом урологии ФПКМР

Российского университета дружбы народов

ФГУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН;

Республиканский клинический центр «Урология», Душанбе, Таджикистан

Введение. В условиях реформирования здравоохранения, осуществляемого на фоне ухудшения общего состояния здоровья населения, что обусловлено кризисными явлениями в экономике страны, повышается уровень заболеваемости и обращаемости населения за медицинской помощью.

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает одно из первых мест среди урологических заболеваний, составляя в среднем по России 54,2% [4,8]. Пациенты, страдающие нефролитиазом, составляют 30-40 % всего контингента урологических стационаров. У большинства пациентов мочекаменная болезнь встречается в наиболее трудоспособном возрасте - 30-50 лет [2,7,10].

Большинство трудов, посвящённых проблеме лечения и профилактики рецидивов мочекаменной болезни, не учитывают современные диагностические возможности. Обследование больных носит непоследовательный характер. При выборе диагностического метода не учитывается его информативность.

Значительные достижения науки и техники предоставили возможность внедрения высокоинформативных методов оценки анатомо-функционального состояния почек и верхних мочевых путей. Это позволило расширить представления о роли местных факторов в генезе мочекаменной болезни [7]. Однако сохраняющаяся до сих пор недостаточность сведений о единой концепции камнеобразования обуславливает перспективность и актуальность будущих научных исследований в этой отрасли.

До настоящего времени нет ответов на вопросы, достоверно указывающих на наличие у больных мочекаменной болезнью метаболических нарушений, которые способствуют образованию камня. Для оценки многообразия действующих патогенетических механизмов совершенно необходимым является наличие универсального метода или группы методов, позволяющих оперативно определять комплекс основных показателей и контролировать соотношение по мере развития патологического процесса.

Одной из групп методов является хромато-масс-спектрометрия основных групп литогенных веществ и соединений, определяющих условия образования и развития камня, а также агрегатометрия, позволяющая определять возможность возникновения в перенасыщенной литогенными веществами моче агрегатов кристаллов с необходимыми для дальнейшего роста камня минимальными размерами [3,4,9,13].

Целью нашей работы явилась оценка информативности хромато-масс-спектрометрии и агрегатометрии в диагностике, прогнозе, возникновения и развития мочекаменной болезни.

Материалы и методы исследования. Работа основывается на данных клинико-лабораторного обследования 123 больных МКБ (табл. 1).

Максимальное количество пациентов (76) было в возрасте от 31 до 50 лет, что составило 61,8 % от общего количества больных. Заболевание одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин.

У 14 пациентов (11,4%), несмотря на наличие выраженного болевого приступа, односторонней дилатации чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), ирритативной симптоматики, эритроцитурии, конкременты при рентгеноурологическом исследовании не обнаружены. При этом, в ходе повторного ультразвукового исследования (УЗИ) почек (после стихания клинических проявлений заболевания), нами не обнаружены дилатации ЧЛС, что, вероятнее всего, было связано с самостоятельным образованием камней небольшого размера или слизисто-солевого сгустка на фоне консервативной спазмолитической терапии в первые часы госпитализации в стационар. Именно у этой группы больных определение формы МКБ и типа нарушения обмена основывалось преимущественно на результатах исследования уровня литогенных веществ в моче.

Таблица 1
Распределение больных мочекаменной болезнью по возрасту и полу (n=123)

Пол	Возраст (годы)						Всего:	
	15-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-81	n	%
Мужчины	13	26	14	7	-	1	61	49,6
Женщины	10	23	13	10	3	3	62	50,4
Всего:	23	49	27	17	3	4	123	100

Кроме тщательного сбора анамнестических данных всем больным проводилось комплексное стационарное лабораторное обследование, в котором использованы следующие методы:

1.Общеклинические исследования, включающие наряду с определением основных лабораторных показателей, бактериологическое исследование мочи и чувствительности к антибактериальным препаратам.

2.Комплексное рентгеноурологическое исследование, которое выполнялось на аппарате CD-PA фирмы Philips Medical Systems (Германия). По его результатам у 62 больных (58,5%) диагностированы рентгенопозитивные камни мочевыводящего тракта различной локализации. При этом у 19 пациентов (15,4%) обнаружены аномалии развития мочевой системы в виде неполного удвоения ВМП, урвазального конфликта.

3.Ультразвуковое исследование почек и мочевых путей, проведённое на аппарате Krets Veelson 730 фирмы General Electrics. В подавляющем большинстве случаев нами отмечена односторонняя дилатация ЧЛС, у 21 пациента (17,1%) диагностированы камни почек.

4.Агрегатометрия (моделирование процесса камнеобразования in vitro) проводилась на приборах KZM-1M (Германия), оптическом агрегометре серии 490 Chronolog (США) и лазерном агрегометре LA-230 фирмы Биола (Россия) спектрофотометрическим способом. Индуцирование процесса агрегатообразования выполнялось на аппарате фирмы Sigma-Aldrich (Швейцария) по методике Born, с использованием химически чистых соединений - солей фосфорной, щавелевой и мочевой кислот.

5.Хроматографическое и масс-спектрометрическое определение уровня литогенных веществ (щавелевой, мочевой и фосфорной кислот), летучих жирных кислот, фенолов и крезолов; оно выполнялось с использованием газовой хромато-масс-спектрометрической системы Hewlett-Packard с газовым хроматографом HP-6890 и масс-селективным

детектором MSD-5973. Идентификация соединений проводилась с помощью химической станции GS/MSD – Chemt/Station, работающей в режиме Microsoft Windows.

6. Энзимологические исследования пептидогидролаз–лейцинаминопептидазы (микросомальной и цитозольной) проводились с использованием наборов фирм Diasys (Германия).

7. Статистическая обработка данных клиничко-лабораторных исследований выполнена с применением многомерной статистики - корреляционного, факторного и кластерного анализов – по программе Гарвардского университета BMDP-21 для биомедицинских исследований. Также использовался пакет примерных программ Excel версия 7.0., раздел программ «Анализ данных». Различия между сравниваемыми величинами признавались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ по критерию Стьюдента.

Комплексное обследование, включающее биохимические, хромато-масс-спектрометрические исследования, агрегатометрию, проводилось на базе клиничко-биохимической лаборатории клиничко-диагностического отдела ГУ Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН.

Результаты. С учётом типа нарушения обмена все пациенты были разделены на 4 группы:

1 группу составил 31 больной (25,2%) с кальций-оксалатной формой мочекаменной болезни, высоким содержанием в моче щавелевой кислоты – $4,82 \pm 0,59$ ммоль/сут ($p < 0,5$ по сравнению с контрольной группой), умеренно высоким уровнем летучих жирных кислот со значениями – $0,201$ ч $0,219$ ммоль/сут ($p < 0,01$); pH мочи от 4,49 до 6,06;

2 группа - 29 человек (23,6%) с кальций-фосфатной формой мочекаменной болезни, повышенными концентрациями в моче фосфорной кислоты – $8,78 \pm 0,94$ ммоль/сут ($p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой), высоким уровнем летучих жирных кислот – $0,249$ ч $0,313$ ммоль/сут ($p < 0,01$); pH мочи от 7,71 до 8,02;

3 группа - 44 пациента (35,8%) с мочекислотной формой мочекаменной болезни, высоким содержанием мочевой кислоты – $5,70 \pm 0,6$ ммоль/сут ($p < 0,5$ по сравнению с контрольной группой), низким уровнем летучих жирных кислот – от 0,096 до 0,126 ммоль/сут; pH мочи от 4,31 до 6,06;

4 группа - 9 больных (15,4%), у которых отмечено одновременное увеличение концентраций щавелевой – $7,59 \pm 0,68$, мочевой - $6,26 \pm 0,57$ и фосфорной - $8,11 \pm 0,76$ кислот ($p < 0,5$), что позволило предположить наличие «смешанного» типа мочекаменного образования.

На фоне консервативной терапии самостоятельное отхождение конкрементов размерами не более 4-6 мм отмечено у 72 из 123 пациентов, что составило 58,5%.

У 7 больных (30,1%) с конкрементами размерами от 7 до 10 мм, ввиду некупирующегося приступа почечной колики и наличия дилатации ЧЛС на стороне поражения, были проведены сеансы ДЛТ с удовлетворительной фрагментацией и последующим отхождением камней. У оставшихся 14 больных (6,4%), несмотря на выраженный болевой приступ, наличие ирритативной симптоматики, односторонней дилатации ЧЛС, эритроцитурии, конкременты при рентгеноурологическом обследовании не обнаружены.

Существенным вкладом в изучение патогенеза и диагностики мочекаменной болезни является использование метода агрегатометрии для моделирования процесса камнеобразования [4,5, 9,11,12].

Основными моментами использования этого метода являются:

- инициация процесса образования агрегатов кристаллов в моче конкретного больного;

- определение размеров агрегатов;
- определение типа агрегатограмм – одно- или двухфазных.

Оптимальные значения рН для кристаллизации солей мочевой кислоты – 4,5, солей щавелевой кислоты – 6.0-6.8, фосфорной кислоты – выше 7.0 [4,5,9].

Оценивая типы агрегатограмм, необходимо иметь ввиду наличие эталонной агрегатограммы нормальной мочи со временем максимальной агрегации – $0,65 \pm 0,07$ с, скоростью агрегации – $3,56 \pm 0,31$ с и размером агрегатов менее 1,0 мкм (рис. 1).

Отмечено изменение скорости агрегации в моче больных с разными формами мочекаменной болезни:

- при кальций-оксалатной форме – $7,42 \pm 0,085$ с;
- при кальций-фосфатной форме – $4,22 \pm 0,055$ с;
- при мочекислотной форме – $6,40 \pm 0,075$ с;
- при «смешанных» формах: кальций-фосфатном фрагменте – $4,06 \pm 0,05$ с, при кальций-оксалатном фрагменте – $7,94 \pm 0,08$ с, оксалатно-мочекислотным – $7,1 \pm 0,07$ с.

Размеры агрегатов составили:

- для кальций-оксалатной формы – 14,6 ч 19,1 мкм;
- для кальций-фосфатной формы – 8,1 ч 11,2 мкм;
- для мочекислотной – 4,2 ч 6,8 мкм;
- для «смешанных» форм: кальций-фосфатный фрагмент – 10,1 ч 12,3 мкм, кальций-оксалатный – 16,3 ч 20,1 мкм, оксалатно-мочекислотный – 6,6 ч 8,2 мкм.

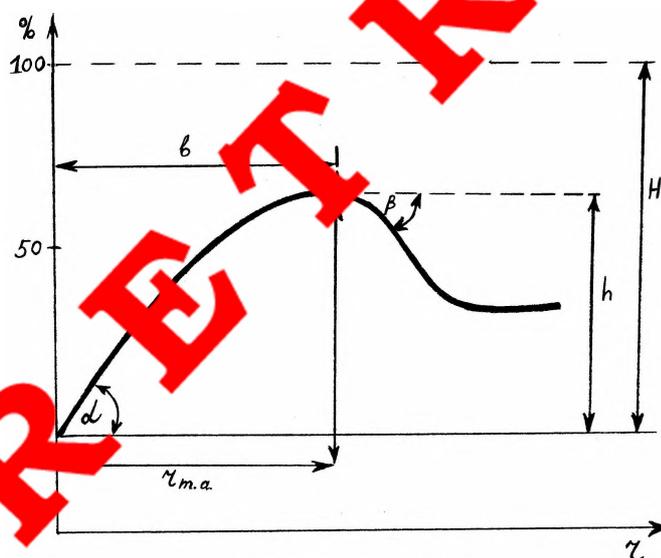


Рис.1. Агрегатограмма нормальной мочи (схема)

Параметры агрегации:

H – максимально возможная агрегация (мм)

h – максимальная агрегация для данного образца (мм)

τ – время максимальной агрегации (с)

α – угол наклона кривой агрегации, характеризующий скорость процесса агрегации

β – угол спада кривой дезагрегации, характеризующий распад образовавшихся агрегатов

Соотношение показателей агрегации при различных формах МКБ представлено в табл. 2.

Полученные данные агрегатометрии при моделировании процесса камнеобразования, индуцированного введением чистых химических соединений – щавелевой кислоты, фосфорнокислого кальция и мочевой кислоты в концентрациях, выявленных нами при хромато-масс-спектрометрическом исследовании литогенных веществ в моче больных, позволили определить основные типы агрегатограмм.

Двухфазные агрегатограммы характеризовали «смешанную» форму мочекаменной болезни и имели следующие параметры:

- вевеллит-брушит – время максимальной агрегации в первой фазе $8,19 \pm 0,76$ с, скорость агрегации $6,76 \pm 0,71$ с и размеры агрегатов - $12,13 \pm 1,79$ мкм. Время максимальной агрегации во второй фазе $10,21 \pm 1,07$ с, скорость агрегации $4,81 \pm 0,57$ с и размеры агрегатов - $9,09 \pm 1,73$ мкм;

- вевеллит-мочевая кислота - время максимальной агрегации в первой фазе $7,3 \pm 0,79$ с, скорость агрегации $6,93 \pm 0,77$ с и размеры агрегатов - $13,47 \pm 1,94$ мкм. Время максимальной агрегации во второй фазе $5,13 \pm 0,67$ с, скорость агрегации $6,26 \pm 0,57$ с и размеры агрегатов - $4,77 \pm 0,81$ мкм.

Таблица 2

Соотношение показателей агрегации при различных формах мочекаменной болезни (n=123)

Параметры агрегации	Формы мочекаменной болезни (n=123)					
	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=29)	3-я группа (n=44)	4 –я группа (n=19)		
				кальций-оксалатный (n=4)	кальций-фосфатный (n=6)	оксалатно-мочекислый (n=9)
Скорость агрегации с ($3,66 \pm 0,31$)	$7,42 \pm 0,085$ p < 0,01*	$4,22 \pm 0,055$	$7,07 \pm 0,075$ p < 0,05*	$7,94 \pm 0,08$ p < 0,01*	$4,06 \pm 0,05$	$7,1 \pm 0,07$ p < 0,01*
Размеры агрегатов, мкм (<1,0)	14,6-19,1	11,2-14,2	4,2-6,8	16,3-20,1	10,1-12,3	6,6-8,2
Фазность процесса агрегации	Однофазная			Двухфазная		

* По сравнению с контрольной группой

На рис. 2 представлена агрегатограмма больной со «смешанной» формой МКБ.

Рис. 2 Агрегатограмма больной В (и/б №34457) со «смешанной» оксалатно-фосфатной формой уролитиаза



Для изучения патогенеза МКБ мы использовали как классические показатели – рН мочи, содержание литогенных веществ – солей щавелевой, фосфорной и мочевой кислот, так и разработанные нами новые критерии – содержание пептидогидролаз мочи: лейцинаминопептидазы цитозольной (ЛАП-С) – как показателя формирования органической матрицы камня, лейцинаминопептидазы микросомальной (ЛАП-М) – фермента, локализующегося в клетках канальцев почки и характеризующего степень поражения паренхимы почки. Содержание пептидогидролаз в моче больных с различными формами МКБ представлено в табл. 3.

Таблица 3

Содержание пептидогидролаз в моче больных с различными формами мочекаменной болезни

Основные факторы камнеобразования	Формы мочекаменной болезни (n=123)			
	кальций-оксалатная (n=31)	кальций-фосфатная (n=29)	мочекислая (n=44)	«смешанная» (n=19)
рН мочи	5,27 ± 0,56	7,86 ± 0,73	4,63 ± 0,57	6,53 ± 0,37
Активность ЛАП-С в ед. (0,72±0,13)	3,47 ± 0,73 (p<0.05)	3,39 ± 0,50 (p<0.05)	2,34 ± 0,29	3,33 ± 0,49 (p<0.05)
Активность ЛАП-М в ед. (2,74±0,38)	4,62 ± 0,58	5,89 ± 0,80 (p<0,5)	3,07 ± 0,32	6,68 ± 0,69 (p<0.05)

Во всех группах обследованных больных отмечено увеличение показателей ЛАП-С. При этом в группе пациентов с кальций-фосфатной и «смешанной» формами МКБ, наряду с увеличением показателей ЛАП-С, отмечено достоверное увеличение уровня ЛАП-М- $5,89 \pm 0,80$ ($p < 0,5$) и $6,68 \pm 0,69$ ($p < 0,05$) соответственно, что указывало на наличие сопутствующего воспалительного процесса.

Обсуждение. Современный взгляд на диагностику и лечение больных с различными формами мочекаменной болезни отражает основные положения патогенеза нефролитиаза, однако нуждается в уточнении, поскольку не учитывает изменений метаболического состояния, течения патологического процесса [7,9].

Оценивая результаты проведённого обследования, мы склонны считать, что процесс камнеобразования возможен в условиях высокого уровня литогенных веществ – солей щавелевой, фосфорной и мочевой кислот, создающих метастабильное состояние мочи, готовое к агрегации кристаллических структур [3,5,6,9].

При проведении сравнительного анализа данных хромато-масс-спектрометрии и агрегатометрии с результатами пламенной атомно-абсорбционной спектрофотометрии, нами отмечена зависимость между высоким уровнем содержания литогенных веществ в моче, параметрами агрегации и минеральным составом камня, что позволяет использовать данный метод для оценки типа нарушения обмена и определения формы мочекаменной болезни.

На основании данных агрегатометрии можно определить фазность течения процесса, характеризующего структуру камня, разрабатывать и применять различные методы патогенетического лечения мочекаменной болезни преимущественно на начальной стадии развития патологического процесса [4,9,6,8,11,12].

Заключение. При оценке эффективности результатов проведённого обследования, нами определены приоритетные клиничко-лабораторные показатели для использования в качестве диагностических и прогностических критериев развития МКБ. Наиболее информативными из них являются рН мочи, агрегатометрия, уровень содержания лейцинаминопептидазы цитозольной, крезолов, фенолов и литогенных веществ.

Таким образом, использование современных методов лабораторного анализа позволяет не только улучшить качество диагностики, но и повысить эффективность

лечебнопрофилактических мероприятий, направленных на предупреждение рецидивов образования камня у больных с различными формами нефролитиаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бешлиев Д.А., Крендель Б.М., Константинова О.В., Ткаченко Г.Н. Частота рецидивов камнеобразования после ДЛТ. Материалы Пленума правления Российского общества урологов (Сочи, 28-30 апреля 2003). М., 2003, С.74-75
2. Дутов В.В. Современные аспекты лечения некоторых форм мочекаменной болезни. Автореферат док. дисс., М., 2000
3. Истратов В.Г., Кадыров З.А., Сулейманов С.И. Значение хромато-масс-спектрометрии в ранней диагностике нефролитиаза. Новые методы диагностики и лечения в клинической практике. Сборник научных работ. Научно-практические конференции ФГУ КБУДП. Москва, 2005.-С.30
4. Кадыров З.А., Истратов В.Г., Сулейманов С.И., Рамишвили В.Ш. Роль агрегатометрии в диагностике мочекаменной болезни. Урология - №1, 2007. – С. 36-40
5. Кадыров З.А., Истратов В.Г., Сулейманов С.И., Рамишвили В.Ш. Некоторые новые методические подходы к диагностике мочекаменной болезни. Клиническая лабораторная диагностика - №11 – 2007. – С. 16-20
6. Кадыров З.А., Истратов В.Г., Сулейманов С.И. Клинико-лабораторные показатели в диагностике МКБ. // Новые методы диагностики и лечения в клинической практике. Сборник научных работ. Научно-практические конференции ФГУ КБУДП. Москва - 2005. – С. 36
7. Константинова О.В. Прогнозирование и принципы профилактики мочекаменной болезни. Автореферат док. дисс., М., 1999
8. Лопаткин Н.А., Дзеранов И.К.. 15-летний опыт применения ДЛТ в лечении МКБ. Материалы Пленума правления Российского общества урологов (Сочи, 28-30 апреля 2003). М., 2003, С.5-25
9. Сулейманов С.И. Ранняя диагностика и профилактика мочекаменной болезни. Автореферат канд. дисс., М., 2007
10. Лопаткин О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. С.Пб.: “Питер”, 2000, С. 84
11. Kadyrov Z., Suleymanov S., Istratov V. Urolithiasis early preventive measures taking into consideration types of metabolic disorders. European urology supplements (Berlin, 21-24 March 2007) – 2007
12. Kadyrov Z., Suleymanov S., Istratov V. Early diagnosis of urolithiasis. European urology supplements (Berlin, 21-24 March 2007) – 2007; V. 6(2):115
13. Perello J, Sanchis P, Grases F. Determination of uric acid in urine, saliva and calcium oxalate renal calculi by high-performance liquid chromatography/mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2005 Sep 25; 824(1-2):175-80

Хулоса

АРЗЁБИИ САМАРАНОКИИ УСУЛҶОИ МУОСИРИ ТАШХИСИ ОЗМОИШИИ БЕМОРИИ САНГИ ГУРДА

**З.А. Қодиров, И. Нусратуллоев, А.А.Саакян, В.В. Кондакова,
М. Пирназаров, Д.С. Низомов**

Дар мақола маълумотҳо оид ба омӯзиши равандҳои хромато-масс-спектрометрии ва агрегатометрии бо васлатҳои ниҳоят тозаи кимиёвӣ илқошуда дар пешобии 123 нафар